

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.18-22>

УДК: 18.177-089.888.11

Усовершенствованные стратегии отбора сперматозоидов как средство лечения бесплодия

Е.С. Леонтьева^{1,2}, А.В. Ким¹, И.А. Заставский¹

¹ТОО «Центр ЭКО», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Отбор сперматозоидов является важным этапом любой программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), поскольку он обеспечивает использование сперматозоидов самого высокого качества для оплодотворения, а это увеличивает шансы на положительный результат.

Цель исследования – сравнить традиционные и усовершенствованные методы селекции сперматозоидов и оценить их влияние на эмбриологические показатели ВРТ программ.

Материалы и методы: В исследование были включены 609 циклов интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ICSI), в которых использовались разные продвинутое подходы к селекции сперматозоидов, в том числе традиционная ICSI (контрольная группа), морфологическая ICSI (IMSI), физиологическая ICSI (PICSI), микрофлюидная и магнитно-активируемая селекция сперматозоидов (MACS). Статистический анализ выполнялся на базе программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.1. Уровень значимости $P \leq 0,05$ считался достоверным.

Результаты: Согласно полученным данным, усовершенствованные подходы в селекции сперматозоидов приводят к улучшению эмбриологических показателей ВРТ программ. Морфологическая, микрофлюидная и магнитная селекция достоверно повышали частоту оплодотворения в сравнении с контрольной группой ($p=0,0122$; $p=0,0074$; $p=0,0011$, соответственно). Достоверное увеличение формирования blastocyst любого качества продемонстрировали микрофлюидная и магнитная селекция в сравнении с контрольной группой ($p=0,0051$; $p=0,0022$, соответственно).

Выход blastocyst хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB, степень экспансии от 2 и выше) достоверно увеличивался во всех опытных группах ($p < 0,0001$ для IMSI, PICSI, MACS и микрофлюидной селекции). Достоверных отличий по количеству оплодотворенных ооцитов и количеству сформированных blastocyst любого качества между усовершенствованными методами селекции сперматозоидов не наблюдалось.

Заключение: Эффективность продвинутых подходов в селекции сперматозоидов не имела достоверных отличий. Необходимо выявление конкретных клинических условий и показаний, при которых конкретный метод был бы наиболее полезен.

Ключевые слова: *Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection (IMSI), Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection (PICSI), Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS), микрофлюидика, сперматозоиды, бесплодие.*

Для цитирования: Леонтьева Е., Ким А. Заставский И. Усовершенствованные стратегии отбора сперматозоидов как средство лечения бесплодия // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 19-24. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.18-22>

Improved sperm selection strategies as a treatment for infertility

E.S. Leontyeva^{1,2}, A.V. Kim¹, I.A. Zastavskiy¹

¹«Centre ECO» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Sperm selection is an important step in any ART program as it ensures that the highest quality gametes are used for fertilization, increasing the chances of a positive outcome.

The study aimed to compare traditional and improved sperm selection methods and evaluate their impact on the embryological parameters of ART programs.

Materials and Methods: The study included 609 ICSI cycles that used different advanced approaches to sperm selection, including traditional ICSI (control group), morphological ICSI (IMSI), physiological ICSI (PICSI), microfluidic and magnetic-activated sperm selection (MACS). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 9.5.1 software. A significance level of $P \leq 0.05$ was considered significant.

Results: According to the data obtained, improved approaches to sperm selection lead to improved embryological parameters of ART programs. Morphological, microfluidic, and magnetic selection significantly increased the number of fertilized oocytes compared to the control group ($p=0.0122$; $p=0.0074$; $p=0.0011$, respectively). Microfluidic and magnetic selection demonstrated a significant increase in total blastocyst formation compared to the control group ($p=0.0051$; $p=0.0022$, respectively). The number of blastocysts of good and excellent quality (AA, BA, AB, BB, expansion degree from 2 and higher) increased significantly in all experimental groups ($p < 0.0001$ for IMSI, PICSI, MACS and microfluidic selection). There were no significant differences in fertilization and blastocyst formation numbers between the improved sperm selection methods.

Conclusion: The effectiveness of advanced approaches in sperm selection did not differ significantly. Identifying the specific clinical conditions and indications for which a particular method would be most useful is necessary.

Keywords: *Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection (IMSI), Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection (PICSI), Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS), microfluidics, sperm, infertility.*

How to cite: Leontyeva E, Kim A, Zastavskiy I. Improved sperm selection strategies as a treatment for infertility.

Reprod. Med. 2023;(4):19-24.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.18-22>

Бекіздікті емдеу ретіндегі сперматозоидтарды таңдаудың жақсартылған стратегиялары

Е.С. Леонтьева^{1,2}, А.В. Ким¹, И.А. Заставский¹

¹“ЭКО ОРТАЛЫҒЫ” ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Әл-Фараби атындағы қазақ ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Шәует таңдау кез келген көмекші репродуктивті технологиядағы (КРТ) бағдарламасының маңызды қадамы болып табылады, өйткені ол ұрықтандыру үшін жоғары сапалы гаметалардың пайдаланылуын қамтамасыз етеді, бұл оң нәтиже алу мүмкіндігін арттырады.

Зерттеудің мақсаты – сперматозоидтарды таңдаудың дәстүрлі және жетілдірілген әдістерін салыстыру және олардың ART бағдарламаларының эмбриологиялық параметрлеріне әсерін бағалау.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу шәует таңдаудың әртүрлі жетілдірілген тәсілдерін пайдаланатын 609 ICSI циклін қамтыды, соның ішінде: дәстүрлі ICSI (бақылау тобы), морфологиялық ICSI (IMSI), физиологиялық ICSI (PICSI), микрофлюидтік және магниттік белсендірілген шәует таңдау (MACS). Статистикалық талдау GraphPad Prism 9.5.1 бағдарламалық құралының көмегімен орындалды. $P \leq 0,05$ мәнділік деңгейі маңызды деп саналды.

Нәтижелері: Алынған мәліметтерге сәйкес, сперматозоидтарды таңдаудың жетілдірілген тәсілдері КРТ бағдарламаларының эмбриологиялық параметрлерін жақсартуға әкеледі. Морфологиялық, микрофлюидтік және магниттік таңдау бақылау тобымен салыстырғанда ұрықтандырылған аналық жасушалардың санын айтарлықтай арттырды (сәйкесінше $p=0,0122$; $p=0,0074$; $p=0,0011$). Жалпы бластоцистаның түзілуі айтарлықтай артуы бақылау тобымен салыстырғанда микрофлюидтік және магниттік таңдау арқылы көрсетілді (сәйкесінше $p=0,0051$; $p=0,0022$). Жақсы және тамаша сападағы бластоцисттердің саны (AA, BA, AB, BB, кеңейту дәрежесі 2 және одан жоғары) барлық тәжірибелік топтарда айтарлықтай өсті ($p < 0,0001$, IMSI, PICSI, MACS және микрофлюидтік таңдау үшін). Жетілдірілген шәует таңдау әдістер арасында ұрықтандыру және бластоциста түзілу саны айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ. Қорытынды: Шәует таңдаудағы озық тәсілдердің тиімділігі айтарлықтай ерекшеленбеді. Белгілі бір әдіс ең пайдалы болатын нақты клиникалық жағдайлар мен көрсеткіштерді анықтау қажет.

Түйінді сөздер: *Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection (IMSI), Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection (PICSI), Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS), микрофлюидика, сперматозоидтар, бедеулік.*

Введение: Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются важным инструментом для преодоления бесплодия, от которого страдает миллионы пар репродуктивного возраста по всему миру [1-3]. От 30 до 50% случаев бесплодия объясняются мужским фактором [4, 5]. Морфофункциональное состояние мужских половых клеток более тесно связано с состояниями, снижающими общую реактивность организма (инфекционные заболевания, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела), нежели влиянием окружающих техногенных и экологических факторов [6]. Отбор сперматозоидов является важным этапом любой программы ВРТ, поскольку он обеспечивает использование гамет самого высокого качества для оплодотворения, а это увеличивает шансы на положительный результат [7-9].

В последние годы были разработаны передовые стратегии отбора сперматозоидов для ВРТ с целью имитации естественного отбора, происходящего в женских половых путях [10, 11]. Представляемое исследование направлено на оценку того, могут ли передовые методы отбора сперматозоидов, включая магнитную, физиологическую, морфологическую и микрофлюидную селекцию, улучшить исходы ВРТ программ, исходя из оценки оплодотворения и формирования бластоцист, по сравнению с традиционными методами отбора (градиент плотности и swim-up) у бесплодных пар.

Цель исследования – сравнить традиционные и усовершенствованные методы селекции сперматозоидов и оценить их влияние на эмбриологические показатели ВРТ программ.

Материалы и методы: В исследование были включены 609 циклов ВРТ, где методом оплодотворения выступала интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI), в которых использовались разные продвинутое подходы к селекции сперматозоидов, в том числе традиционная ICSI (контрольная группа), морфологическая интрацитоплазматическая

инъекция сперматозоида (Intracytoplasmic Morphological Sperm Injection, IMSI), физиологическая интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection, или PICSI), микрофлюидная селекция и магнитно-активируемая сортировка (Magnetic-Activated Cell Sorting, MACS). Структура исследуемых групп представлена в Таблице 1.

Для включения в исследование отбирались ВРТ программы, где оплодотворение осуществлялось только методом ICSI, а также были исключены программы, где использовались размороженные половые клетки, а также донорские ооциты и сперматозоиды. Таким образом, все исследованные программы были выполнены только со свежими гаметатами пациентов. Также были исключены программы с сочетанными методами селекции сперматозоидов (PICSI + IMSI, MACS + PICSI и т.д.).

Сбор и подготовка эякулята для ICSI осуществлялась согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (6-е изд., 2021) [12]. Сперматозоиды обрабатывали путем центрифугирования в градиенте плотности 90% и 45% с последующим отмыванием в среде (Gynemed, Германия), после чего выполнялась процедура swim-up.

Оплодотворение методом ICSI выполнялось при помощи инвертированного микроскопа Olympus IX73 (Olympus, Япония). Для PICSI использовались манипуляционные чашки Falcon (США). Магнитно-активируемая селекция сперматозоидов осуществлялась при помощи колонок с молекулами аннексина-V (Miltenyi Biotec, Германия). Микрофлюидная селекция осуществлялась при помощи устройства ZyMot (Fertility Inc., США) без использования центрифугирования в градиенте плотности.

Культивирование до 5-го и 6-го дня развития происходило при температуре 37°C и 6% CO₂ в инкубаторах ESCO Miri (ESCO Medical, Дания), ESCO Miri TL (ESCO Medical, Дания) и Labotect Labo C-Top (Labotect Labor-Technik-Göttingen GmbH, Германия).

Таблица 1 – Анализ циклов ICSI с разными подходами к отбору сперматозоидов

Table 1 – ICSI cycles analysis with different approaches to sperm selection

	ICSI	IMSI	PICSI	MACS	Микрофлюидная селекция
Число циклов	298	45	99	98	69
Возраст женщины	34,2 (SD – 5,6; 95% CI – 33,6; 34,9)	32,0 (SD – 5,6; 95% CI – 30,3; 33,7)	33,7 (SD – 4,84; 95% CI – 32,8; 34,7)	32,8 (SD – 5,2; 95% CI – 31,8; 33,8)	33,4 (SD – 5,0; 95% CI – 32,2; 34,6)
Возраст мужчины	36,6 (SD – 6,1; 95% CI – 35,9; 37,3)	34,5 (SD – 6,0; 95% CI – 32,6; 36,4)	35,8 (SD – 5,8; 95% CI – 34,7; 37,0)	37,1 (SD – 8,7; 95% CI – 35,4; 38,9)	37,4 (SD – 7,0; 95% CI – 35,7; 39,1)
Зрелых ооцитов	7,3 (2170) (SD – 5,6; 95% CI – 8,6; 10,2)	9,2 (412) (SD – 5,5; 95% CI – 7,5; 10,8)	7,2 (715) (SD – 5,4; 95% CI – 6,2; 8,3)	9,1 (896) (SD – 7,5; 95% CI – 7,6; 10,6)	10,0 (691) (SD – 7,6; 95% CI – 8,2; 11,8)
Частота оплодотворения	5,7 (1709) (SD – 4,8; 95% CI – 5,2; 6,3)	7,3 (330) (SD – 4,9; 95% CI – 5,9; 8,8)	5,8 (579) (SD – 4,6; 95% CI – 4,9; 6,8)	7,4 (728) (SD – 6,5; 95% CI – 6,1; 8,7)	7,8 (538) (SD – 6,7; 95% CI – 6,2; 9,4)
Общая бластуляция	3,6 (1081) (SD – 3,4; 95% CI – 3,2; 4,01)	5,3 (239) (SD – 4,2; 95% CI – 4,1; 6,6)	4,1 (409) (SD – 3,5; 95% CI – 3,4; 4,8)	5,1 (501) (SD – 4,5; 95% CI – 4,2; 6,0)	5,5 (378) (SD – 4,9; 95% CI – 4,3; 6,7)
Бластоцист хорошего и отличного качества	1,8 (530) (SD – 2,1; 95% CI – 1,5; 2,02)	3,3 (148) (SD – 2,9; 95% CI – 2,4; 4,2)	2,7 (266) (SD – 2,6; 95% CI – 2,2; 3,2)	3,8 (370) (SD – 3,6; 95% CI – 3,1; 4,5)	3,9 (266) (SD – 4,0; 95% CI – 2,9; 4,8)

Примечания: SD – стандартное отклонение, CI – доверительный интервал

Для подтверждения достоверности полученных данных был выполнен тест Краскела-Уоллиса, подсчет и анализ выполнялся на базе программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.1. Уровень значимости $P \leq 0,05$ считался достоверным.

Результаты: Нами было проанализировано 609 циклов ИКСИ с применением разных методов селекции сперматозоидов, включая традиционную ИКСИ, морфологическую, физиологическую, магнитную и микрофлюидную селекцию (Таблица 1).

Так, морфологическая, микрофлюидная и магнитная селекция достоверно повышали количество оплодотворенных ооцитов в сравнении с контрольной группой ($p=0,0122$; $p=0,0074$; $p=0,0011$, соответственно). Физиологическая селекция не показала тенденции увеличения по этому параметру. Достоверное увеличение количества сформированных бластоцист любого качества продемонстрировали микрофлюидная и магнитная селекция в сравнении с контрольной группой ($p=0,0051$; $p=0,0022$, соответственно, рис. 1). Количество бластоцист хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB, степень экспансии от 2 и выше) достоверно увеличивалось во всех опытных группах ($p < 0,0001$ для всех групп в сравнении с контрольной). Достоверных отличий по количеству оплодотворен-

воренных ооцитов в сравнении с контрольной группой ($p=0,0122$; $p=0,0074$; $p=0,0011$, соответственно). Физиологическая селекция не показала тенденции увеличения по этому параметру. Достоверное увеличение количества сформированных бластоцист любого качества продемонстрировали микрофлюидная и магнитная селекция в сравнении с контрольной группой ($p=0,0051$; $p=0,0022$, соответственно, рис. 1). Количество бластоцист хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB, степень экспансии от 2 и выше) достоверно увеличивалось во всех опытных группах ($p < 0,0001$ для всех групп в сравнении с контрольной). Достоверных отличий по количеству оплодотворен-

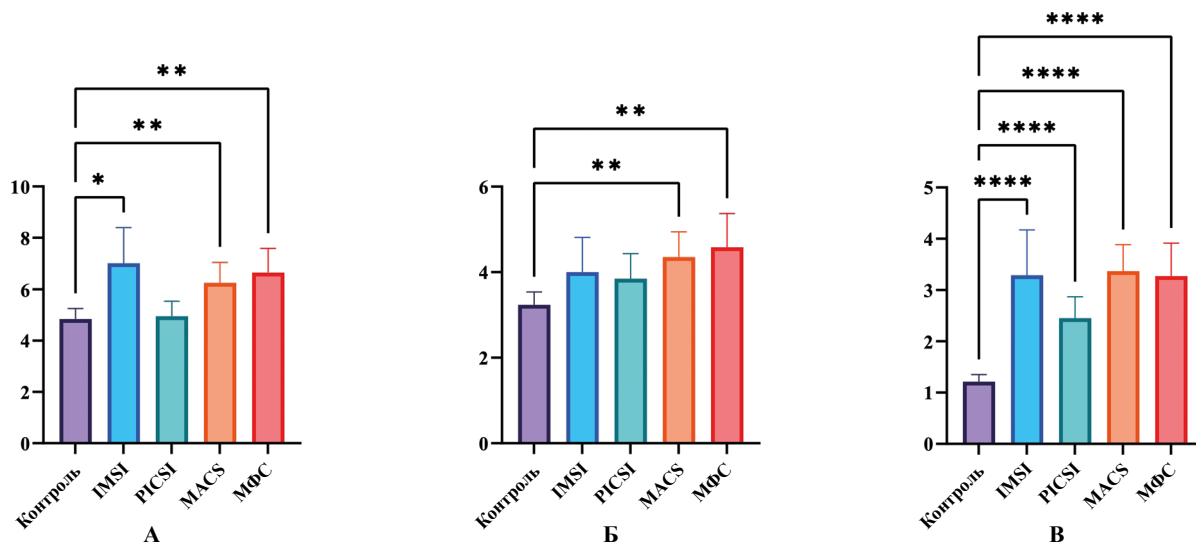


Рис. 1 – Эффективность применения усовершенствованных стратегий селекции сперматозоидов: А – количество оплодотворенных ооцитов; Б – количество сформированных бластоцист любого качества; В – количество бластоцист хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB). МФС – микрофлюидная селекция (* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; **** - $p \leq 0,0001$)

Figure 1 – Effectiveness of improved sperm selection strategies: А – the number of fertilized oocytes; В – the number of formed blastocysts of any quality; В – the number of blastocysts of good and excellent quality (AA, BA, AB, BB). MFS – microfluidic selection (* - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; **** - $p \leq 0,0001$)

ных ооцитов и сформированных бластоцист, в том числе хорошего и отличного качества (AA, BA, AB, BB, степень экспансии от 2 и выше), между опытными группами не выявлялось.

Обсуждение: Усовершенствованные подходы в селекции сперматозоидов увеличивают вероятность отбора правильно сформированных, жизнеспособных и зрелых сперматозоидов с интактной ДНК, тем самым улучшая оплодотворение, выход бластоцист, а также вероятность получения бластоцист хорошего и отличного качества, что гарантирует улучшение исходов программ ВРТ [13, 14].

На сегодняшний день известно, что из миллионов сперматозоидов, находящихся в одной порции эякулята, способны достигнуть ампулы яйцевода лишь несколько сотен в условиях *in vivo* [15]. Считается, что именно эта популяция сперматозоидов имеет наивысший потенциал для оплодотворения, однако ни один из существующих методов селекции в ВРТ не воспроизводит с точностью условия половых путей женщины, а позволяет имитировать лишь некоторые механизмы [16].

Целостность хроматина является наиболее изученным параметром из рутинно оцениваемых свойств сперматозоидов, однако его потенциал в прогнозировании результатов ВРТ все еще обсуждается. Так, Esbert et al., а также Casanovas et al. продемонстрировали, что фрагментация ДНК сперматозоидов задерживает дробление эмбриона, но не влияет на конечное качество эмбриона в циклах ВРТ с использованием донорских ооцитов [17, 18].

Для любой популяции человеческих сперматозоидов характерна комплексная внутренняя гетерогенность, проявляющаяся на морфологическом, молекулярном, генетическом и кинетическом уровнях. Так, изучая мор-

фокинетику развития эмбрионов после IMSI, Voediono A. et. al. показали, что подход снижает вероятность появления многоядерных клеток на стадии 2-4 бластомеров, однако выход эуплоидных эмбрионов достоверно не отличался от традиционной ICSI [19]. Liu Y. et. al. разделили 206 зрелых ооцитов на сиблинги и анализировали морфокинетику развития после ICSI и PCSI – авторами было установлено, что физиологическая селекция достоверно повышает частоту оплодотворения, при этом никак не влияет на судьбу эмбриона после 3-го дня развития [20].

В настоящем описательном исследовании среди отобранных случаев наблюдалась большая вариабельность физиологических параметров пациентов (возраст, уровни гормонов, число полученных ооцитов, качество и параметры эякулята), что подчеркивает сложность сравнения результатов.

Все эти факторы лежат в основе потенциального риска смещения в статистических данных. По этой причине необходимы дополнительные исследования, включающие больший размер выборки и учитывающие конкретные параметры включения/исключения, чтобы выявить влияние на конкретную когорту бесплодных пациентов.

Заключение: Сравнение продвинутых и традиционных методов отбора сперматозоидов показало, что применение первых приводит к улучшению лабораторных результатов ВРТ. Поскольку было обнаружено, что эффективность такого улучшения одинакова между методами, ни один из них достоверно не отличается от другого, когда речь идет обо всей бесплодной выборке. Это подтверждает необходимость определения того, при каких клинических условиях конкретный метод более полезен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Farquhar C., Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 8(8). – P. 115. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010537.pub5>
2. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century // *Hum. Reprod. Update.* – 2015 – Vol. 21(4). – P. 411-26. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>
3. Carson S.A., Kallen A.N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review // *JAMA* – 2021. – Vol. 326(1). – P.65-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
4. Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8. – P. 670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
5. Choy J.T., Eisenberg M.L. Male infertility as a window to health // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110(5). – P. 810-814. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015>
6. Мякишева Ю., Сказкина О., Федосейкина И., Щелочков А., Шурыгина О., Тутушев М. Этиологические факторы нарушения репродуктивной функции у мужчин (по данным клиники «Мать и дитя») // *Репрод. Мед.* – 2021. – №4(49). – С. 22–28 [Myakisheva Yu., Skazkina O., Fedosejkina I., Shhelochkov A., Shurygina O., Tugushev M. E'tiologicheskie faktory narusheniya reproduktivnoj funktsii u muzhchin (po dannym kliniki «Mat' i ditya») // *Reprod. Med.* – 2021. – №4(49). – S. 22–28 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2021.23-29>
7. Pinto S., Carrageta D. F., Alves M. G., Rocha A., Agarwal A., Barros A., Oliveira P. F. Sperm selection strategies and their impact on assisted reproductive technology outcomes // *Andrologia* – 2021. – Vol. 53(2) – P. e13725. <https://doi.org/10.1111/and.13725>
8. Pedrosa M.L., Furtado M.H., Ferreira M.C.F., Carneiro M.M. Sperm selection in IVF: the long and winding road from bench to bedside // *JBRA Assist. Reprod.* – 2020. – Vol. 24(3). – P. 332-339. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190081>
9. Lepine S., McDowell S., Searle L.M., Kroon B., Glujovsky D., Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 7(7) – P. CD010461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010461.pub3>
10. Ribas-Maynou J., Barranco I., Sorolla-Segura M., Llavanera M., Delgado-Bermúdez A., Yeste M. Advanced Sperm Selection Strategies as a Treatment for Infertile Couples: A Systematic Review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23(22). – P. 13859. <https://doi.org/10.3390/ijms232213859>
11. Baldini D, Ferri D, Baldini GM, et al. Sperm Selection for ICSI: Do We Have a Winner? // *Cells.* – 2021. – Vol. 10(12). – P. 3566. <https://doi.org/10.3390/cells10123566>
12. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 6th ed. –Geneva: World Health Organization, 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-eng.pdf?sequence=1>
13. Nixon, B., Schjenken, J. E., Burke, N. D., Skerrett-Byrne, D. A., Hart, H. M., De Iulius, G. N., Martin, J. H., Lord, T., Bromfield, E. G. New horizons in human sperm selection for assisted reproduction // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2023. – Vol.14. – P. 1145533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1145533>
14. Schardein, J. N., Fendereski, K., Hotaling, J. M. Evolution of the basic semen analysis and processing sperm // *Curr. Opin. Urol.* – 2023. – Vol. 33(1). – P. 16-23. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001054>
15. Hilbert S.F., Barresi M.J.F. *Developmental Biology* / 12th ed. – Oxford University Press, 2020. – 792 p. <https://global.oup.com/ukhe/product/developmental-biology-9781605358741?cc=kz&lang=en&>

16. Pérez-Cerezales S., Ramos-Ibeas P., Acuña O. S., Avilés M., Coy P., Rizos D., Gutiérrez-Adán A. The oviduct: from sperm selection to the epigenetic landscape of the embryo // *Biol. Reprod.* – 2018. – Vol. 98(3). – P. 262-276. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox173>
17. Esbert M., Pacheco A., Soares S. R., Amorós D., Florensa M., Ballesteros A., Meseguer M. High sperm DNA fragmentation delays human embryo kinetics when oocytes from young and healthy donors are microinjected // *Andrology.* – 2018. – Vol. 6(5). – P. 697-706. <https://doi.org/10.1111/andr.12551>
18. Casanovas A., Ribas-Maynou J., Lara-Cerrillo S., Jimenez-Macedo A. R., Hortal, O., Benet J., Carrera J., García-Peiró A. Double-stranded sperm DNA damage is a cause of delay in embryo development and can impair implantation rates // *Fertil. Steril.* – Vol. 111(4). – P. 699-707.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.035>
19. Boediono A., Handayani N., Sari H. N., Yusup N., Indrasari W., Polim A. A., Sini I. Morphokinetics of embryos after IMSI versus ICSI in couples with sub-optimal sperm quality: A time-lapse study // *Andrologia.* – 2021. – Vol. 53(4). – e14002. <https://doi.org/10.1111/and.14002>
20. Liu Y., Feenan K., Chapple V., Roberts P., Matson P. Intracytoplasmic sperm injection using hyaluronic acid or polyvinylpyrrolidone: a time-lapse sibling oocyte study // *Hum. Fertil.* – 2019. – Vol. 22(1). – P. 39-45. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1366077>

REFERENCES

1. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;8(8):115. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010537.pub5>
2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum. Reprod. Update.* 2015;21(4):411-426. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>
3. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021;326(1):65-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
4. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000.Res.* 2019;8:670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
5. Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. *Fertil. Steril.* 2018;110(5):810-814. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015>
6. Мякишева Ю., Сказкина О., Федосейкина И., Щелочков А., Шурыгина О., Тугушев М. Этиологические факторы нарушения репродуктивной функции у мужчин (по данным клиники «Мать и дитя»). *Репрод. Мед.* 2021;4(49):22-28. Myakisheva Yu, Skazkina O, Fedosejkina I, Shhelochkov A, Shurygina O, Tugushev M. Etiological factors of reproductive dysfunction in men (according to the Mother and Child clinic). *Reprod. Med.* 2021;4(49):22-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.4.2021.23-29>
7. Pinto S, Carrageta DF, Alves MG, Rocha A, Agarwal A, Barros A, Oliveira PF. Sperm selection strategies and their impact on assisted reproductive technology outcomes. *Andrologia.* 2021;53(2):e13725. <https://doi.org/10.1111/and.13725>
8. Pedrosa ML, Furtado MH, Ferreira MCF, Carneiro MM. Sperm selection in IVF: the long and winding road from bench to bedside. *JBRA Assist. Reprod.* 2020;24(3):332-339. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190081>
9. Lepine S, McDowell S, Searle LM, Kroon B, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;7(7):CD010461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010461.pub3>
10. Ribas-Maynou J, Barranco I, Sorolla-Segura M, Llawanera M, Delgado-Bermúdez A, Yeste M. Advanced Sperm Selection Strategies as a Treatment for Infertile Couples: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(22):13859. <https://doi.org/10.3390/ijms232213859>
11. Baldini D, Ferri D, Baldini GM. Sperm Selection for ICSI: Do We Have a Winner? *Cells.* 2021;10(12):3566. <https://doi.org/10.3390/cells10123566>
12. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 6th ed. – Geneva: World Health Organization, 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-eng.pdf?sequence=1>
13. Nixon B, Schjenken JE, Burke ND, Skerrett-Byrne DA, Hart HM, De Iuliis GN, Martin JH, Lord T, Bromfield EG. New horizons in human sperm selection for assisted reproduction. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1145533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1145533>
14. Schardein JN, Fendereski K, Hotaling JM. Evolution of the basic semen analysis and processing sperm. *Curr. Opin. Urol.* 2023;33(1):16-23. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001054>
15. Hilbert SF, Barresi MJF. *Developmental Biology.* 12th ed. – Oxford University Press, 2020;792. <https://global.oup.com/ukhe/product/developmental-biology-9781605358741?cc=kz&lang=en&>
16. Pérez-Cerezales S, Ramos-Ibeas P, Acuna OS, Avilés M, Coy P, Rizos D, Gutiérrez-Adán A. The oviduct: from sperm selection to the epigenetic landscape of the embryo. *Biol. Reprod.* 2018;98(3):262-276. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox173>
17. Esbert M, Pacheco A, Soares SR, Amorós D, Florensa M, Ballesteros A, Meseguer M. High sperm DNA fragmentation delays human embryo kinetics when oocytes from young and healthy donors are microinjected. *Andrology.* 2018;6(5):697-706. <https://doi.org/10.1111/andr.12551>
18. Casanovas A, Ribas-Maynou J, Lara-Cerrillo S, Jimenez-Macedo AR., Hortal O, Benet J, Carrera J, García-Peiró A. Double-stranded sperm DNA damage is a cause of delay in embryo development and can impair implantation rates. *Fertil. Steril.* 2021;111:699-707. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.035>
19. Boediono A, Handayani N, Sari HN, Yusup N, Indrasari W, Polim AA, Sini I. Morphokinetics of embryos after IMSI versus ICSI in couples with sub-optimal sperm quality: A time-lapse study. *Andrologia.* 2021;53(4):e14002. <https://doi.org/10.1111/and.14002>
20. Liu Y, Feenan K, Chapple V, Roberts P, Matson P. Intracytoplasmic sperm injection using hyaluronic acid or polyvinylpyrrolidone: a time-lapse sibling oocyte study. *Hum. Fertil.* 2019;22(1):39-45. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1366077>

Данные авторов:

Леонтьева Е.С. (корреспондирующий автор) – младший эмбриолог лаборатории ВРТ, ТОО «Центр ЭКО», магистрант НАО «КазНУ им. Аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87077373805, e-mail: eugensci@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-0042>

Ким А.В. – магистр естественных наук, старший эмбриолог лаборатории ВРТ, ТОО «Центр ЭКО», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87074642074, e-mail: alyena982401@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4504-8599>

Заставский И.А. – эмбриолог лаборатории ВРТ, ТОО «Центр ЭКО», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87475349905, e-mail: zastavskiy19802@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-1200>

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Е.С., ТОО «Центр ЭКО», ул. Кабанбай Батыра, 226, г. Алматы, 050008, Республика Казахстан.

Вклад авторов:

вклад в концепцию – **Ким А.В., Заставский И.А.**

научный дизайн – **Леонтьева Е.С., Ким А.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Леонтьева Е.С., Ким А.В., Заставский И.А.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Леонтьева Е.С., Заставский И.А.**

создание научной статьи – **Леонтьева Е.С.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Authors' details:

Leontyeva E.S. (corresponding author) – embryologist of the ART laboratory, «Centre ECO» LLP, «Al-Farabi Kazakh National University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87077373805, e-mail: eugensci@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-0042>

Kim A.V. – Master of Science, senior embryologist of the ART laboratory, «Centre ECO» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87074642074, e-mail: alyena982401@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4504-8599>

Zastavskiy I.A. – embryologist of the ART laboratory of «Centre ECO» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87475349905, e-mail: zastavskiy19802@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-1200>

Address for correspondence: Leontyeva E.S., «Centre ECO» LLP, Kabanbay Batyr Str. 226, Almaty 050008, the Republic of Kazakhstan.

Authors' contributions:

contribution to the concept – Kim A.V., Zastavskiy I.A.

study design – Leontyeva E.S., Kim A.V.

execution of the study – Leontyeva E.S., Kim A.V., Zastavskiy I.A.

interpretation of the study – Leontyeva E.S., Zastavskiy I.A.

preparation of the manuscript – Leontyeva E.S.

Funding: The authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Study transparency: The authors are solely responsible for the content of this article.