

DOI 10.37800/RM2021-1-7

УДК 618.177-089.888.11

МРНТИ 76.29.48

ДИСМОРФИЗМЫ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЧАСТЬ 1. ИНТРАЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ООЦИТОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЭМБРИОНОВ И ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВРТ

Г.М. Карибаева, С.И.Тевкин, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова

Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены данные литературы и анализ результатов исследований в области вспомогательных репродуктивных технологий, посвященных изучению морфологических особенностей и аномалий (дисморфизмов) ооцитов человека. Описаны виды интрацитоплазматических аномалий, встречающихся в клинической практике экстракорпорального оплодотворения, их влияние на оплодотворение, дробление, частоту имплантации, частоту клинической беременности, а также их возможное использование в качестве биомаркеров в прогнозировании качества эмбрионов и бластоцист, и дальнейшего имплантационного потенциала.

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, ооцит, морфологическая оценка ооцитов, дисморфизмы ооцитов, вспомогательные репродуктивные технологии.

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в лечении бесплодия человека интенсивно развиваются в последние десятилетия. Основным объектом, используемым в процедурах ВРТ, являются ооциты человека. Следовательно, качество ооцитов может быть определяющим фактором основных ключевых показателей ВРТ.

Морфологическая оценка качества гамет и эмбрионов является важным этапом работы лаборатории ВРТ. С появлением процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), появилась возможность проводить оценку морфологических качеств ооцита до момента оплодотворения, в отличие от классического оплодотворения методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Для того, чтобы определить отсутствие или наличие любых дисморфизмов, необходимо очистить ооцит от клеток кумулюса и лучистого венца, путем денудирования ооцит-кумулясно-гомокомплекса - ОКК (*cumulus-oocyte complex, COC*), посредством ферментативного воздействия гиалуронидазы и механического пипетирования.

После удаления клеток кумулюса и лучистого венца перед оплодотворением, появляется возможность оценить морфологию ооцитов и стадию ядерного созревания.

Предполагается, что ядерная зрелость ооцитов, оцененная с помощью световой микроскопии, находится на стадии метафазы II (МII), когда первое полярное тело (*first polar body, PBI*) четко визуализируется в перивителлиновом пространстве (*perivitellinespace, PVS*).

Стадия МII характеризуется выравниванием гомологичных хромосом на экваториальной пластинке веретена деления во время метафазы второго мейотического деления.

Считается, что при нормальной стимуляции яичников до 85% извлеченных ооцитов классифицируются как МII, тогда как 10% полученных ооцитов могут быть на стадии «зародышевого пузырька» (*germinal vesicle, GV*), что характерно для профазы I первого мейотического деления и остальные 5% ооцитов классифицируют как ооциты метафазы I (MI) [1] (рис. 1 (см.стр.62)).

Общепринято считать, что ооцит хорошего качества на стадии МII (рис.1, В) должен иметь правильную (сферическую) форму, четкую, умеренно зернистую цитоплазму, которая не содержит включений, небольшое перивителлиновое пространство, содержащее одно не фрагментированное полярное тело и круглую прозрачную бесцветную оболочку (*zonapellucida, ZP*) [2, 3, 4, 5]. Тем не менее, около половины полученных ооцитов имеют, по крайней мере, одну морфологическую аномалию – дисморфизм [6, 7].

Цель данного обзора – провести анализ литературы и результатов исследований в области ВРТ по изучению интрацитоплазматических аномалий (дисморфизмов) ооцитов человека: морфологических изменений цитоплазматической структуры ооцитов, их влияния на оплодотворение, дробление, частоту имплантации (ЧИ), частоту клинической беременности (ЧКБ), и также их возможное использование в качестве биомаркеров в прогнозировании качества эмбрионов и бластоцист, и дальнейшего имплантационного потенциала.

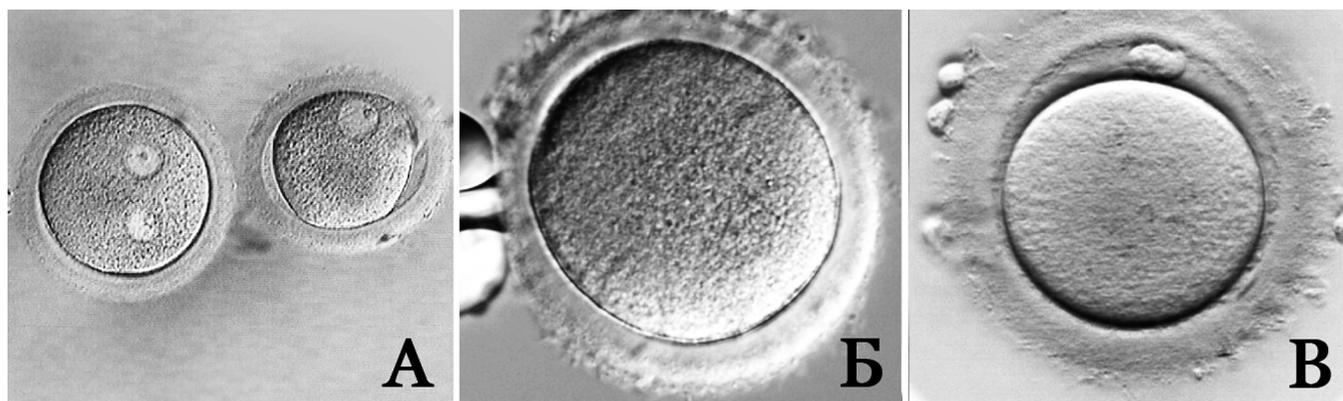


Рисунок 1 - Стадии зрелости ооцитов: **А** – ооциты на стадии *GV* (зародышевый пузырек); **Б** – ооцит на стадии *MI*, отсутствие *PVI* и перивителлинового пространства; **В** – ооцит на стадии *MII*, четкая визуализация *PVI* в перивителлиновом пространстве на 12 ч. (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

ВЯЗКОСТЬ ЦИТОПЛАЗМЫ И СОПРОТИВЛЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ (ООЛЕММЫ) ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИКСИ

Проведение оплодотворения методом ИКСИ является инвазивным методом, так как происходит проникновение стеклянной микропипетки со сперматозоидом в цитоплазму ооцита сначала через *ZP*, *PVS*, а затем и через оолемму (*oolemma*). После проникновения через *ZP* и приближения кончика этой пипетки к оолемме через *PVS*, можно наблюдать три различных типа реакции оолеммы (рис. 2) на проникновение: отсутствие сопротивления разрыву (когда инъекционная игла входит в цитоплазму без какого-либо сопротивления со стороны

оолеммы); мягкое сопротивление (инъекционная игла входит в цитоплазму с мягким сопротивлением со стороны оолеммы); хорошая устойчивость, или сильное сопротивление (инъекционная игла входит в цитоплазму с трудным разрывом, создавая форму воронки). Поведение оолеммы индивидуально для каждого ооцита. Следует отметить, что иногда в когорте ооцитов одного и того же пациента в одинаковых условиях один ооцит может демонстрировать отсутствие сопротивления, а другой сильное сопротивление разрыву мембраны. Это явление можно объяснить асинхронным ростом фолликулов во время стимуляции яичников и объемом фолликулярной жидкости, полученной во время пункции фолликулов [8].

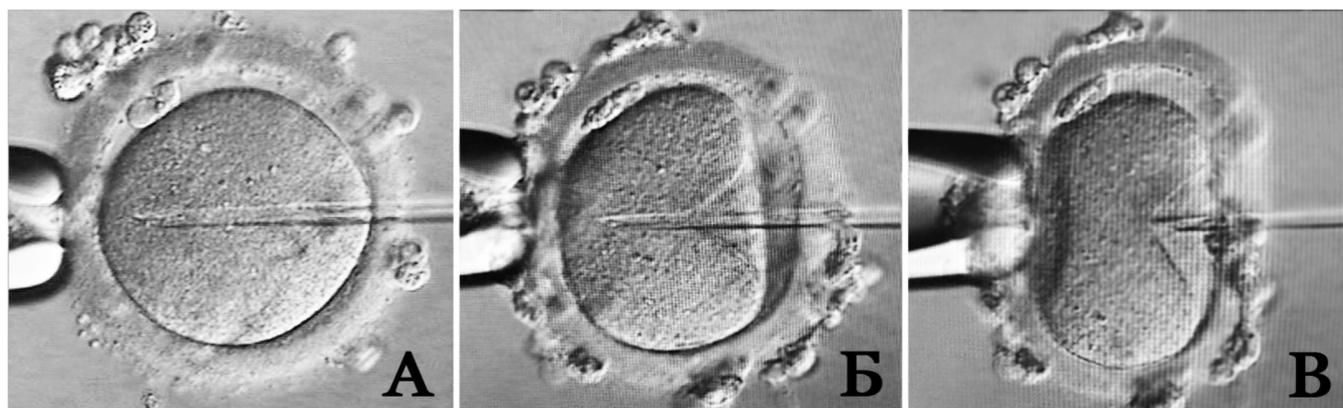


Рисунок 2 - Типы сопротивления оолеммы в момент проникновения микропипетки: **А** – отсутствие сопротивления; **Б** – мягкое сопротивление; **В** – сильное сопротивление (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

Результаты исследований показывают, что классификация, основанная на поведении оолеммы во время процедуры ИКСИ, указывает на значительную корреляцию с качеством оплодотворения и последующего дробления эмбрионов.

Отмечено, что ооциты с отсутствием сопротивления оолеммы имеют более высокую частоту дегенерации ооцита, а при выживании ооцита заметно снижается способность к оплодотворению [9,10]. Отмечается более

высокий процент нормального оплодотворения, дробления и выход blastocyst хорошего качества в группе ооцитов с мягким сопротивлением оолеммы. В работах других исследователей наблюдался высокий процент дегенерации ооцитов с отсутствием сопротивления оолеммы после ИКСИ по сравнению с другими группами, но не было отмечено существенных различий в формировании blastocyst хорошего качества и частоты наступления беременности [11, 12].

ГРАНУЛЯЦИЯ ЦИТОПЛАЗМЫ ООЦИТА

Степень грануляции цитоплазмы играет важную роль в оценке качества ооцита. Считается, что грануляция цитоплазмы ооцита должна быть слегка гетерогенной,

ооциты с такой грануляцией имеют лучшие показатели качества оплодотворения и развития эмбрионов, по сравнению с ооцитами, у которых в цитоплазме грануляция полностью отсутствует [13] или грануляция цитоплазмы повышена (рис. 3).

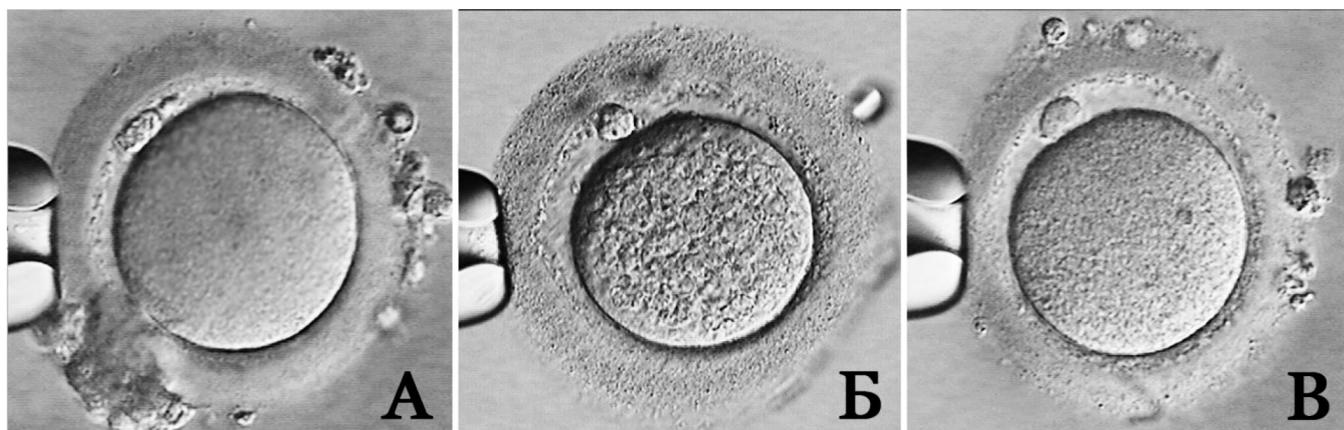


Рисунок 3 - Грануляция цитоплазмы ооцитов: **А** – ооцит с полным отсутствием грануляции цитоплазмы; **Б** – ооцит с равномерно распределенной повышенной грануляцией цитоплазмы; **В** – цитоплазма ооцита слегка гетерогенная (вариант нормы); (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

Различают два вида степени грануляции цитоплазмы: центрально локализованная (*centrally located cytoplasmic granularity, CLCG*) и равномерно распределенная грануляция повышенной степени (*highdegreeof cytoplasmic granularity, HDCG*) [13, 14, 15]. В отличие от HDCG (рис. 3, Б), CLCG распознается как большая темная губчатая зернистая область в цитоплазме, степень тяжести которой зависит как от диаметра зернистости, так и от

глубины поражения (рис. 4). Эта аномалия отражает плохую цитоплазматическую зрелость и наблюдается у 35% ооцитов [16]. Причины возникновения данного дисморфизма связывают со стимуляцией яичников, или возрастом пациента.

Отмечается отсутствие корреляции количества полученных ооцитов с аномалией у пациентов с низким и нормальным овариальным резервом [15, 17].

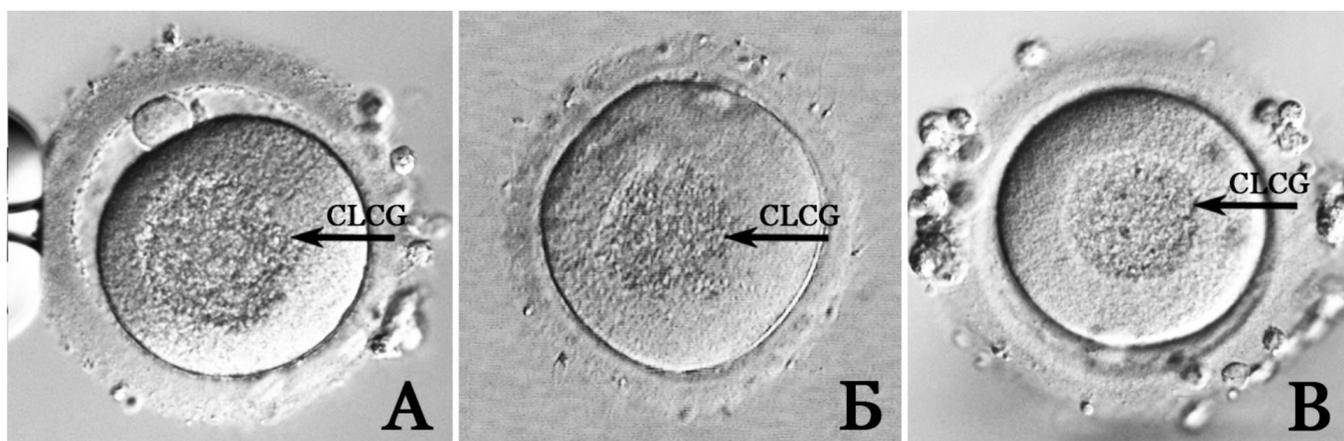


Рисунок 4 - Центральная локализованная грануляция ооцита: **А, Б, В** – ооциты с CLCG различной степенью и глубиной поражения цитоплазмы (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

В программах ВРТ у ооцитов с подобным дисморфизмом, было отмечено снижение показателей оплодотворения и качества дробления эмбрионов, увеличение количества фрагментации эмбрионов [13, 15, 18, 19, 20]. Результаты некоторых исследований говорят об отсутствии разницы в показателях оплодотворения, дробления и частоты наступления беременности, однако, авторы отмечают высокую частоту анеуплоидных эмбрионов и прерывания беременности у пациентов,

имеющие данный дисморфизмооцитов. Пациентам с дисморфизмом ооцитов, особенно с центрально расположенной гранулярной цитоплазмой и другими цитоплазматическими аномалиями, такими как, агрегаты гладкого эндоплазматического ретикула (аГЭР), рекомендуется пройти дополнительное генетическое консультирование для повышения эффективности циклов ЭКО и снижения риска рождения детей с врожденными дефектами [16, 20].

АГРЕГАТЫ ГЛАДКОГО ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА

Эндоплазматический ретикулум (*endoplasmic reticulum, ER*) – это замкнутая система мембранных трубочек и пузырьков внутри клетки, образующих сложную переплетающуюся сеть. Основной функцией является хранение и перераспределение кальция, что обеспечивает активацию ооцита во время оплодотворения, а также в комплексе с митохондриями обеспечивает энергию для синтеза плазматических и ядерных мембран во время ранних стадий дробления эмбриона. Различают два типа – шероховатый эндоплазматический ретикулум (*roughendoplasmicreticulum, RER*) и гладкий (*smoothendoplasmicreticulum, SER*) эндоплазматический ретикулум, выполняющие различные функции в клетке. На поверхности элементов RER, отвечающего за синтез белков, в большом количестве расположены рибосомы, отсутствующие на поверхности у SER, мембраны которого морфологически и функционально тесно связаны с митохондриями [21].

Агрегаты гладкого эндоплазматического ретикулума (*aggregates of smoothendoplasmicreticulum, aSER*) – дисморфизм, представляющий собой круглые полупрозрачные образования разных размеров (2-18 мкм), легко отличимые от вакуолей (рис. 5). Размеры и количество

aSER, содержащиеся в одном ооците могут варьироваться. В литературе обычно обозначаются как SER-положительные (SER+) и SER-отрицательные ооциты (SER-). Цикл называют SER-позитивным, если наблюдается присутствие в одной когорте и «SER+» и «SER-» ооцитов, несмотря на то, что не все ооциты поражены данной патологией. Механизм и причины образования данной аномалии до сих пор до конца не изучены.

Формирование данной аномалии в ооцитах не коррелирует с возрастом пациентов, количеством полученных ооцитов, толщиной эндометрия и наличием эндометриоза, однако рецидивирующий герпес и хламидийная инфекция в анамнезе увеличивает риск появления aSER в цитоплазме ооцитов.

Так как aSER присутствуют только в зрелых ооцитах, предполагают, что на появление данного дисморфизма в клетках может влиять гиперстимуляция яичников: ее продолжительность, высокие начальные и суммарные дозы гонадотропинов, однако, оценка влияния различных типов стимуляции функции яичников на формирование aSER никаких различий не выявила. Некоторые исследователи упоминают о возможном влиянии на появление данной патологии в ооцитах повышенного уровня антимюллера гормона и повышенного уровня эстрадиола в день введения хорионического гонадотропина человека [22, 23, 24, 25].



Рисунок 5 - Ооциты «SER+»: **А** – aSER расположен в нижней половине цитоплазмы ооцита, имеет небольшой размер и не сферичную форму; **Б** – ооцит пораженный множественными aSER; **В** – ооциты из одной когорты: наблюдается поражение большей части ооцитов aSER больших диаметров (фото лаборатории ВРТ, ИПМ).

В 2011 году основываясь на данных о рождении детей с врожденными патологиями: синдромом Беквита - Видеманна [22], диафрагмальной грыжей [26], сердечно-сосудистым дефектом [24] и множественными пороками развития [27], у пациентов с SER-позитивным циклом в протоколе ВРТ, ESHRE, специальная группа ученых-эмбриологов в качестве мер предосторожности рекомендовала не использовать ооциты «SER+» в программах ВРТ [5]. Рекомендация вызвала много противоречий и дискуссий, поскольку последующие исследования показали, что в протоколах с ооцитами «SER+» есть рожденные здоровые дети [28, 29, 30]. Как следствие, в лабораториях ЭКО отсутствует единое мнение в отношении исключения ооцитов с данной патологией в программах ВРТ

[31]. Исключение таких ооцитов у женщин с небольшим количеством полученных ооцитов, делает более частыми отмены переноса эмбрионов вследствие отсутствия ооцитов пригодных для оплодотворения за счет уменьшения количества или эмбрионов хорошего качества на перенос [32, 33].

В результате проведенных исследований по отношению влияния данного дисморфизма на исходы ВРТ не было выявлено статистической разницы в частоте оплодотворения и дробления между ооцитами «SER+» и «SER-», но было доказано существенное негативное влияние aSER на качество дробления полученных эмбрионов, частоту формирования бластоцист [22, 23, 24, 34].

Изучение митохондриальной ДНК и анеуплоидии в «SER+» ооцитах показало снижение числа копий митохондриальной ДНК по сравнению с морфологически нормальными ооцитами. Частота развития анеуплоидии по 13, 18, 21-й и половым хромосомам была выше в ооцитах с aSER по сравнению с ооцитами с нормальной

морфологией. Риск получения эмбриона с анеуплоидией был выше caSER в цитоплазме ооцита. Наличие aSER в цитоплазме ооцитов отрицательно влияет на эффективность программ ВРТ вследствие снижения энергетического потенциала полученных клеток и высокого риска развития анеуплоидии эмбриона [35, 36].

ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ ВАКУОЛИ

Вакуоли в цитоплазме представляют собой структуры округлой формы, заполненные жидкостью, идентичной жидкости в перивителлиновом пространстве (рис. 6). Вероятно, что эти структуры образуются в результате неконтролируемого эндоцитоза, либо в результате слияния уже существующих везикул, продуцируемых

гладким эндоплазматическим ретикуломом и аппаратом Гольджи, которые подвергаются экзоцитозу или в результате высвобождения первого полярного тела [37]. Размер и количество вакуолей могут варьировать в течение всего преимплантационного периода развития эмбриона. Частота вакуолизации в зрелых ооцитах по результатам исследований разных авторов варьирует от 3,9 до 7,3 % от общего числа полученных ооцитов [7, 37].

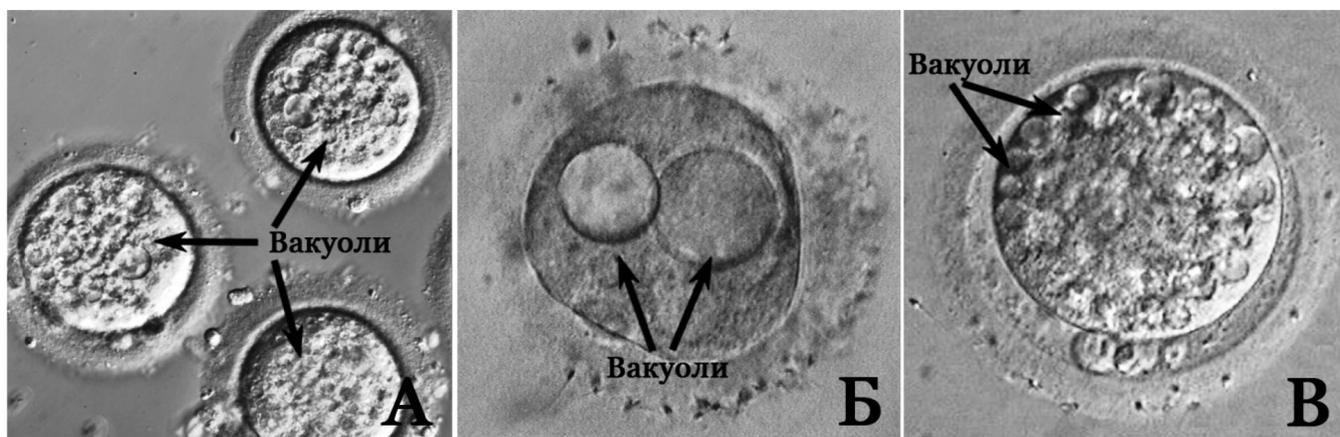


Рисунок 6 - Ооциты с различной степенью вакуолизации: **А** – ооциты из одной когорты, цитоплазма ооцитов пронизана вакуолями малых размеров; **Б** – ооцит на стадии МII, с вакуолями больших размеров; **В** – ооцит с тотальной вакуолизацией цитоплазмы (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

Вакуоли подразделяют на три типа: вакуоли, которые уже присутствуют при сборе ооцитов, образующиеся во время его созревания, искусственно созданные в процессе процедуры ИКСИ, путем введения большого количества поливинилпирролидона (PVP) или культуральной среды и вакуоли, сопровождаемые задержкой развития во время дробления. Чем позже происходит возникновение вакуолей, тем более пагубно их влияние на формирование blastocysts. По результатам ряда исследований наличие небольших вакуолей в ооците (5–10 мкм в диаметре) не влияет на частоту оплодотворения и качество эмбрионов, однако наличие множества вакуолей или одной вакуоли размером более 14 мкм в диаметре является негативным прогностическим признаком, так как частота оплодотворения таких ооцитов существенно снижается [13, 14, 38, 39, 40]. Это можно объяснить тем, что вакуоли больших размеров или наличие нескольких вакуолей, могут физически вытеснить веретено деления МII из его обычного полярного положения или влиять на цитоскелет ооцита, вызывая нарушение оплодотворе-

ния и остановку эмбриона в развитии [41]. Сообщается о рождении здоровых детей у пациентов, чьи ооциты были поражены вакуолями, что позволяет сделать выводы о том, что наличие большой вакуоли не полностью блокирует процесс оплодотворения, и может приводить к нормальному развитию эмбрионов и рождению жизнеспособного потомства [37, 42, 43].

РЕФРАКЦИОННЫЕ (РЕФРАКТИЛЬНЫЕ, ЛИПОФУСЦИНОВЫЕ) ТЕЛЬЦА

Рефракционные тельца являются одной из основных морфологических аномалий, которые могут наблюдаться в цитоплазме ооцитов человека, встречающиеся как в зрелых, так и в незрелых ооцитах. Представляют собой структуру, состоящую из липидного материала (липофусцина) и плотных гранул, диаметром приблизительно 3 - 10 мкм (рис. 7), частично окруженную мембраной, способной существовать на протяжении всего развития эмбриона [40, 44].

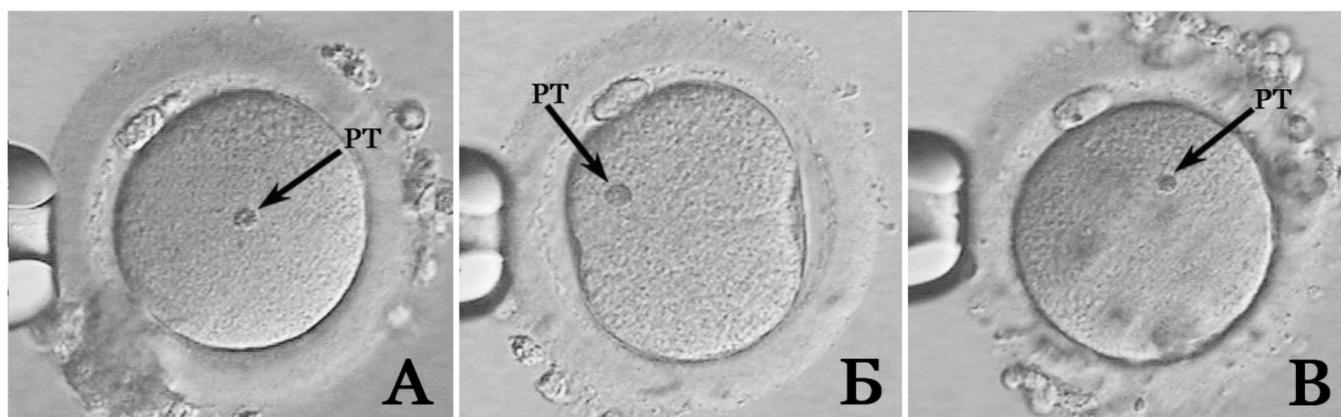


Рисунок 7 – Рефракционные тельца: А, Б, В – РТ разных размеров, находятся в различных частях цитоплазмы ооцита (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

При исследовании данного дисморфизма, было обнаружено, что рефракционные тельца имеют желтую аутофлуоресценцию, что аналогично типичной аутофлуоресценции липофусцина. Развитие данных цитоплазматических структур и их связь с жизнеспособностью ооцитов до конца не изучены. Предполагается, что появление этих липидосодержащих гранул, может быть связано с окислительным стрессом, нарушением липидного обмена или протеолитической дегенерацией во время фазы роста ооцитов. Накопление липофусцина может происходить во время фазы роста ооцитов. Появление крупных липофусциновых телец может быть связано с состояниями развивающихся фолликулов яичника, такими как перифолликулярное кровообращение и состав фолликулярной жидкости. Не было обнаружено корреляции между возрастом пациента и встречаемости рефрактивных тел в ооцитах [40]. По данным исследований, у ооцитов, содержащих рефрактивные тела > 3 мкм в диаметре процент оплодотворения, дробления и развития до стадии бластоцисты были значительно снижены [15, 40].

ВЫВОДЫ

Качество ооцитов в программах ВРТ является одним из основных факторов, оказывающих влияние на фертильность женщины. Морфологическая и структурная зрелость половых клеток определяет дальнейшую судьбу эмбриона, следовательно, вероятность наступления беременности и рождение здорового ребенка. В программах ВРТ потенциал эмбриона человека напрямую зависит от ядерной и цитоплазматической зрелости ооцита.

Цитоплазматические дисморфизмы являются наиболее значимыми биомаркерами определения качества и потенциала в развитии ооцита и последующей имплантации, поскольку процесс оплодотворения и развития эмбриона напрямую зависит от качества цитоплазмы ооцита и содержащихся в ней структур:

- грануляция цитоплазмы ооцита имеет большую прогностическую ценность в определении качества ооцита, влияет на качество развития эмбрионов, повышает частоту анеуплоидных эмбрионов и прерывания беременности;
- агрегаты гладкого эндоплазматического ретикулума являются серьезным морфологическим отклонением цитоплазмы ооцита, существенно влияет на дробление полученных эмбрионов и частоту формирования бластоцист высокого качества;
- цитоплазматические вакуоли могут существовать на всем протяжении развития эмбрионов, их размер и количество могут варьироваться, множественные вакуоли или вакуоли больших размеров существенно влияют на качество оплодотворения и дальнейшее развитие эмбрионов;
- рефракционные (рефрактивные, липофусциновые) тельца довольно часто встречающаяся цитоплазматическая аномалия, влияющая на качество оплодотворения, дробление эмбрионов и частоту формирования бластоцист.

Перед проведением любых манипуляций и процедур в программах ВРТ качество ооцитов должно быть оценено, поскольку развитие эмбрионов напрямую зависит от потенциала ооцита к оплодотворению и нормальному развитию. Морфологическая оценка ооцита по возможности должна сочетаться и с другими методами исследования, такими как микроскопия в поляризованном свете, time-lapse-микроскопия и исследование анеуплоидий. В программах ВРТ качество ооцитов должно оцениваться в комплексе: начиная от получения ОКК на ТВПФ, оценки наличия дисморфизмов у ооцитов при проведении оплодотворения, процесс дробления эмбрионов, качество бластоцист и заканчивая показателями частоты имплантации, частоты клинической беременности и живорождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rienzi L., Ubaldi F. Oocyte retrieval and selection. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, editors. Textbook of Assisted Reproductive Technologies: Laboratory and Clinical Perspectives. 3rd edn. London, UK: Informa Healthcare; 2009. 5-101.
2. Cristina Magli, Gayle M. Jones, Kersti Lundin, Etienne Van den Abbeel. Human reproduction, 2012, Vol. 1, Suppl. 1. doi: [materiais.dbio.uevora.pt/BD/Intro/Atlas.pdf](https://doi.org/10.1007/s10815-012-0000-0).
3. Swain JE, Pool TB. Human Reproduction Update, 2008; 14:431–446. doi: [10.1093/humupd/dmn025](https://doi.org/10.1093/humupd/dmn025).
4. Amanda S. Setti, Rita C.S. Figueira, Daniela P.A.F. Braga, et al. Jr. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (159), 2011, 364–370. doi: [10.1016/j.ejogrb.2011.07.031](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.031).
5. Alpha Scientists in Reproductive medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Human Reproduction, 2011;26:1270-1283. doi: [10.1093/humrep/der037](https://doi.org/10.1093/humrep/der037).
6. Ebner T, Moser M, Tews G. RBMO, 2006; 12: 507–512. doi: [10.1016/s1472-6483\(10\)62006-8](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)62006-8).
7. Savitha P., Ramesh Raja D., Pandiyan R. Chettinad Health City Medical Journal 2012; 1(1):4-11. http://chc.chettinadhealthcity.com/journal/pdf/vol1_no1/.
8. Taketo Inoue, Yoshiki Yamashita, Yoshiko Tsujimoto, et al. CERM, 2017 Sep;44(3): 126-131. English. Published online September 26, 2017. doi: [10.5653/cerm.2017.44.3.126](https://doi.org/10.5653/cerm.2017.44.3.126).
9. Mohamed Danfour, Mohamed S. Elmahaishi. Middle East Fertility Society Journal, 15(4), 2010:269-273. doi: [10.1016/j.mefs.2010.08.003](https://doi.org/10.1016/j.mefs.2010.08.003).
10. A. Senn, F. Urner, A. Chanson, M.-P. Primi, D. Wirthner, M. Germond. Human Reproduction, 21, 2006, 234-239. doi: [10.1093/humrep/dei282](https://doi.org/10.1093/humrep/dei282).
11. Hiroshi Iwayama, Shinichi Hochi, Masanori Yamashita, et al. Journal of mammalian ova research, 27 (3), 2010, 150-157. doi: [10.1274/jmor.27.150](https://doi.org/10.1274/jmor.27.150).
12. Mizobe Y, Oya N, Iwakiri R, Yoshida N, Sato Y, Onoue N, et al. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2016;33:1685–1690. [https://doi: 10.1007/s10815-016-0811-4](https://doi.org/10.1007/s10815-016-0811-4).
13. Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Minasi MG, Romano S, et al. Fertility and Sterility, 90 (5), 2008: 1692–1700. doi: [10.1016/j.fertnstert.2007.09.024](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.024).
14. Ten J, Mendiola J, Vioque J, de Juan J, Bernabeu R. RBMO, 2007; 14(1): 40-48. doi: [10.1016/S1472-6483\(10\)60762-6](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60762-6).
15. Fancovits P., TothneZsuzsa, MurberA. Actabiologica hungarica, 2012; 63(2):189-201. doi: [10.1556/ABiol.63.2012.2.3](https://doi.org/10.1556/ABiol.63.2012.2.3).
16. Kahraman S., Yakin K., Donmez E., Samli H., et al. Human Reproduction, 2000; 15, 2390-2393. doi: [10.1093/humrep/15.11.2390](https://doi.org/10.1093/humrep/15.11.2390).
17. Halenur BOZDAĞ, Esra AKDENİZ, Belgin DEVRANOĞLU, Murat HAKSEVER, Bülent Emre BİLGİÇ, Hüseyin Tayfun KUTLU. Turkish journal of medical sciences, 2018, 750-758. doi: [10.3906/sag-1710-179](https://doi.org/10.3906/sag-1710-179).
18. EunJeong Yu, Hyojeong Ahn, JangMi Lee, ByungChulJee, and Seok Hyun Kim. Clinical and Experimental Reproductive Medicine. 2015 Dec;42(4):156-162. doi: [10.5653/cerm.2015.42.4.156](https://doi.org/10.5653/cerm.2015.42.4.156).
19. Philippe Merviel, Rosalie Cabry, Karen Chardon, Elodie Haraux, et al. Journal of Ovarian Research, 2017. Jul 10;10(1):42. doi: [10.1186/s13048-017-0335-2](https://doi.org/10.1186/s13048-017-0335-2).
20. Syrkasheva A., Dolgushina N., Makarova N., et al. European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive biology. November, 2016, vol. 206, 111-112. doi: [10.1016/j.ejogrb.2016.07.289](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.289).
21. Kovalskaya E.V., Makarova N.P., Syrkasheva A.G., Dolgushina H.V., et al. Tsitologiya, 2015: tom 5, #2, 129-134. 129-134.
22. Otsuki J., Okada A., Morimoto K., et al. Human Reproduction, Volume 19, Issue 7, 1 July 2004, 1591–1597, doi: [10.1093/humrep/deh258](https://doi.org/10.1093/humrep/deh258).
23. Syrkasheva A., Kazakova V., Romanov A., et al. Akusherstvo i ginekologiya, 2016 (7), 54-59. DOI: [10.18565/aig.2016.7.54-59](https://doi.org/10.18565/aig.2016.7.54-59).
24. Sa R., Cunha m., Silva J., et al. Fertility and Sterility. 2011, 96: (1): 143-149 doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.04.088](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.088).
25. Ebner T., Sommergruber M., Moser M., Shebl O., Tews G. 2006. Human Reproduction. 21: 2022—2026.
26. Ebner T, Moser M, Shebl O, Sommergruber M, Tews G. RBMO. 2008;16(1):113–8. doi: [10.1016/S1472-6483\(10\)60563-9](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60563-9).
27. Akarsu C, Caglar G, Vicdan K, Sozen E, Biberoglu K. Fertility and Sterility. 2009;92(4):1496e1–3. doi: [10.1016/j.fertnstert.2009.06.048](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.048).
28. Hiromitsu Hattori, Nakamura Y., et al. J Assist Reprod Genet. 2014 Nov; 31(11):1461-1467. doi: [10.1007/s10815-014-0323-z](https://doi.org/10.1007/s10815-014-0323-z).
29. Mateizel I, Van Landuyt L, Tournaye H, Verheyen G. Human Reproduction. 2013;28(8):2111–2117. doi: [10.1093/humrep/det241](https://doi.org/10.1093/humrep/det241).
30. Chloe Shaw-Jackson, Anne-Laure Thomas, Nina Van-Beirs, et al. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2016; 294(1):175-184. doi: [10.1007/s00404-016-4066-1](https://doi.org/10.1007/s00404-016-4066-1).
31. Van Beirs N, Shaw-Jackson C, Rozenberg S, Autin C. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2015;32(6):945–950 doi: [10.1007/s10815-015-0473-7](https://doi.org/10.1007/s10815-015-0473-7). Epub 2015 Apr 19.
32. Restelli L., Noci S., Mangiarini A., et al. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2015 Nov;32(11):1629-35. doi: [10.1007/s10815-015-0583-2](https://doi.org/10.1007/s10815-015-0583-2).

33. Chloe Shaw-Jackson. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2015, Nov; 32(11): 1705–1706. doi: 10.1007/s10815-015-0586-z.
34. Itoy F., Asano Y, Shimisu M., et al. Gynecological Endocrinology. 2016;32(4):315-38. doi: 10.3109/09513590.2015.1115831.
35. Stigliani S., Moretti Stefano., Casciano I., et al. Molecular Human reproduction, 2018 Jun 1;24(6):310-317. doi: 10.1093/molehr/gay018.
36. Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Suhih G. T. Meditsinskiy opponent (2), 2018, 12-18. eLIBRARY ID:
37. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Gaiswinkler U, Shebl O, Jesacher K, et al. Fertility and Sterility. 2005; 83:1635–40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.009.
38. Rienzi L, Balaban B, Ebner T, Mandelbaum J. The oocyte. Human Reproduction, Volume 27, Issue suppl_1, 1, 2012, 2–21. doi.org/10.1093/humrep/des200.
39. Balaban B, Ata B, Isiklar A, Yakin K, Urman B. Human Reproduction. 2008;23(8):1778-1785. doi.org/10.1093/humrep/den127.
40. Otsuki J, Nagai Y, Chiba K. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2007;24(7):263-270. doi.org/10.1007/s10815-007-9130-0.
41. Van Blerkom J. Journal of Electron Microscopy Technique. 1990; 16:324–346. doi.org/10.1002/jemt.1060160405.
42. Fancsovsits P., Murber A., Zsuzsa Tothne Gilan, et al. RBMO, 2011, Volume 23, Issue 4, 513–516. doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.008
43. Deene V., Mudaraddi TY, Gaur SS. International Journal of Infertility & Fetal Medicine 2016 | January-April | Issue 1. 10. dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10016-1122.
44. Otsuki J. J. Mamm. April 2009, Ova Res. Vol. 26, 26-31 doi.org/10.1274/jmor.26.26.

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚРТ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДАҒЫ ООЦИТТЕРДІҢ ДИСМОРФИЗМДЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Г.М. Карibaева, С.И. Тевкин, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова

Репродуктивтік Медицина Институты
Қазақстан, Алматы

Бұл шолуда адам ооциттерінің морфологиялық ерекшеліктері мен дисморфизмдері, олардың имплантация жиілігі мен клиникалық жүктіліктің басталуына әсерін зерттеуге арналған әдебиеттер мен зерттеулердің нәтижелері ұсынылады. Экстракорпоральды ұрықтандырудың клиникалық тәжірибесінде кездесетін ооциттердің интрацитоплазмалық дисморфизм түрлері және олардың ұрықтану сапасына, эмбрионның дамуына, имплантация жиілігіне әсері, жүктіліктің клиникалық жиілігі және оларды эмбриондар мен бластоцисталардың сапасын болжауда биомаркер ретінде қолдану мүмкіндігі, сонымен қатар олардың имплантациялау потенциалы сипатталған.

Түйін сөздер: бедеулік, ҚРТ, ооцит, ооциттің морфологиялық бағалауы, ооциттің дисморфизмдері, репродуктивтік технологиясы

SUMMARY

DYSMORPHISMS OF OOCYTES IN ART PROCEDURES. LITERATURE REVIEW

G.M. Karibayeva, S.I. Tevkin, T.M. Jussubaliyeva, M.S. Shishimorova

Institute of Reproductive Medicine
Kazakhstan, Almaty

Current literature review presents the analysis of results of studies of morphological qualities and anomalies (dysmorphisms) of human oocytes in the field of assisted reproductive technologies. The variety of intracytoplasmic anomalies encountered in the clinical practice of in vitro fertilization, their effect on fertilization, cleavage, implantation frequency, clinical pregnancy rate were described. Moreover, the morphological characteristics of oocyte could be considered to use as biomarkers in predicting the quality of embryos and blastocysts, and further implantation potential.

Keywords: infertility, IVF, oocyte, morphological assessment of oocytes, assisted reproductive technology