

УДК 818-177-06-08:618-089.888.11:612.646

ГОЛЬМАМЕДОВА И.Д.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Институт репродуктивной медицины, г. Киев

РОЛЬ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ФАКТОРА В ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВОГО ЦИКЛА IVF

Резюме. Цель: оценка эмбрионального фактора у пациенток с эффективным и неэффективным первым циклом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный рандомизированный анализ 82 первых циклов IVF (40 эффективных — I группа, 42 неэффективных — II группа).

Результаты. Маточный фактор бесплодия (гипоплазия, гиперплазия эндометрия, дисхроноз развития желез и стромы; хронический эндометрит; хронологические, количественные и качественные отклонения формирования пиноподий) наблюдался у 51,28 % пациенток с эффективным циклом ВРТ и у 87,80 % — с неэффективным ($p < 0,05$).

В группе с первым эффективным циклом на одну пункцию было получено достоверно большее количество ооцитов ($12,97 \pm 0,99$ и $8,24 \pm 1,26$ соответственно ($p < 0,05$)), ооцитов стадии МIII ($9,83 \pm 0,73$ и $6,15 \pm 0,78$ ($p < 0,05$)). При проведении IVF-ICSI у женщин с эффективным циклом было получено достоверно больше зигот с двумя пронуклеусами — $8,23 \pm 0,63$ и $4,76 \pm 0,54$ ($p < 0,05$). Успешное культивирование до стадии бластоцисты отмечалось у $95,00 \pm 1,55$ % пациенток с первым эффективным циклом и у $64,29 \pm 1,25$ % — с неэффективным ($p < 0,05$). Криоконсервация избыточных эмбрионов как показатель хорошего овариального резерва (ОР), качества гамет и эмбрионов в цикле ВРТ была выполнена у $42,50 \pm 1,04$ % пациенток с эффективным циклом и у $23,81 \pm 0,76$ % — с неэффективным ($p < 0,07$). По числу эмбрионов на эмбриотрансфер группы не различались между собой ($2,60 \pm 0,11$ и $2,38 \pm 0,15$ ($p > 0,05$)), однако перенос топ-бластоцист достоверно чаще отмечался у пациенток с первым эффективным циклом — $87,50 \pm 1,49$ % и $45,24 \pm 1,05$ % ($p < 0,05$). Одной из причин плохого качества эмбрионов было снижение ОР (у $28,21 \pm 0,86$ % пациенток с эффективным циклом и у $51,22 \pm 1,13$ % — с неэффективным ($p < 0,05$)). Эндометриоз был одним из факторов бесплодия и снижения ОР у $12,82 \pm 0,58$ % пациенток с эффективным циклом и у $48,78 \pm 1,10$ % — с неэффективным ($p < 0,05$). У пациенток с неэффективным циклом достоверно чаще выполнялись оперативные вмешательства на органах малого таза — $52,63 \pm 1,19$ % пациенток с эффективным циклом и $80,49 \pm 1,41$ % — при отсутствии беременности ($p < 0,05$).

Вывод: проведенное исследование подтверждает важность имплантационного потенциала эмбрионов для эффективности цикла IVF.

Ключевые слова: имплантация, бластоциста, контролируемая овариальная стимуляция, метафаза II.

Имплантация бластоцисты является абсолютным условием воспроизведения человеческого вида. Сложность этого процесса обусловлена, с одной стороны, тем, что эмбрион является наполовину чужеродным для материнского организма и представляет собой полуаллогенный трансплантат, с другой — тем, что восприимчивость эндометрия женщины к имплантации бластоцисты ограничена коротким временным промежутком — окном имплантации.

Процесс имплантации можно разделить на четыре этапа: аппозиция, адгезия, инвазия и васкуляризация. В человеческом виде успешность репродукции ограничена. Даже в клиниках IVF, где вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) используются для лечения бесплодия, имплантация является ограничи-

вающим фактором. Для успешной имплантации эмбрион должен достичь стадии бластоцисты в момент рецептивной стадии развития эндометрия. Двухнаправленная связь между эмбрионом и эндометрием обеспечивается молекулами адгезии, цитокинами, клетками иммунной системы.

Механизмы толерантности местного эндометриального иммунитета матери к полуаллогенному эмбриону до конца не изучены. Клетки трофобласта не экспрессируют классические антигены (молекулы А и В), но экспрессируют классические С и неклассиче-

© Гольмамедова И.Д., 2013

© «Медико-социальные проблемы семьи», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

ские молекулы G I класса большого комплекса HLA-гистосовместимости.

В процесс имплантации вовлечены маточные натуральные клетки-киллеры, дендритные и регуляторные T-клетки.

Несмотря на все усилия репродуктологов, по причинам, которые не достаточно хорошо изучены, не все blastocysts имплантируются. Самая высокая частота имплантации высококачественной blastocysts в программе ВРТ составляет около 60 %.

Известно, что контролируемая овариальная стимуляция (КОС) может привести к снижению рецептивности эндометрия. В частности, возможно преждевременное созревание эндометрия и его асинхронное развитие по отношению к эмбриону, развивающемуся *in vitro*. Эмбрионы можно криоконсервировать для того, чтобы выполнить эмбриотрансфер в естественном цикле с более адекватной восприимчивостью эндометрия. Кроме того, известно, что очаговые травмы эндометрия могут улучшить исход ЭКО, что вызвано активацией репаративных процессов и местной воспалительной реакцией. Наконец, в модели имплантации *in vitro* было показано, что рецептивный эндометрий способен проводить селекцию и отклонять некомпетентные эмбрионы. Этот процесс может быть нарушен у пациенток с привычными неэффективными имплантациями и невынашиванием беременности.

Основная причина отсутствия имплантации — низкое качество эмбрионов, которое проявляется фрагментацией, задержкой развития, мультиинуклеарными и хромосомными нарушениями.

На протяжении последних десятилетий многочисленные усилия были направлены на улучшение результативности ВРТ путем оптимизации условий культивирования эмбрионов. Стратегия селективного эмбриотрансфера для профилактики многоплодной беременности побудила эмбриологов искать дополнительную информацию об имплантационном потенциале эмбрионов.

Это было достигнуто путем удлинения культивирования эмбрионов до стадии blastocysts, морфологической оценки качества эмбрионов методом *time lapse*, улучшения метаболизма фолликулярной жидкости и культуральных сред, предимплантационной генетической диагностики (ПГД). Однако по-прежнему актуальна необходимость проспективного рандомизированного контролируемого исследования для подтверждения этих рекомендаций и улучшения качества отбора эмбрионов [1].

Качество ооцитов играет решающую роль в формировании компетентных эмбрионов и, следовательно, результативности IVF. Состояние ооцитов зависит не только от ядерного и митохондриального генома, но и от микросреды яичника и предовуляторного фолликула, которая влияет на транскрипцию и трансляцию и, как следствие, на зрелость цитоплазмы.

В отличие от естественного цикла применение КОС обходит сложную процедуру селекцию и допускает созревание большого количества ооцитов, часто низкого качества.

У зрелых ооцитов коронарно-ооцитарный клеточный комплекс (КОКК) расширен, имеет вид «пушистого облака» благодаря активной секреции гиалуроновой кислоты (рис. 1).

В циклах КОС созревание яйцеклетки и КОКК может быть асинхронным. Это обусловлено различной чувствительностью ооцитов и коронарной клеточной массы к препаратам [2].

Оценка ооцита после удаления КОКК при подготовке к ICSI является более информативной и основывается на оценке зрелости ядра, морфологии цитоплазмы, внешнего вида экстрацитоплазматических структур. Наличие первого полярного тельца (РВ1) обычно считается маркером зрелости ядра ооцита [3] и его соответствия стадии метафазы II (МII) (рис. 2).

Для последующего оплодотворения созревание ядра и цитоплазмы должно быть скоординированным. Идеальный зрелый ооцит должен иметь нормальную на вид цитоплазму, одно полярное тельце, адекватную толщину блестящей оболочки (*zona pellucida*) и перивителлинового пространства (ПВП) [4]. Однако большинство ооцитов после КОС имеют те или иные отклонения от описанных идеальных морфологических критериев [5–10]. Это также верно для ооцитов, полученных от проверенных фертильных доноров ооцитов [11]. Морфологические критерии часто не в состоянии прогнозировать способность ооцитов к оплодотворению [10]. Только несколько морфологических характеристик ооцита МII указывают на нарушение способности к оплодотворению [12].

В большинстве случаев после КОС получают зрелые ооциты на стадии МII, хотя вполне возможно получение незрелых ооцитов в стадии зародышевого пузырька или метафазы I (MI).

Удаление клеточной массы кумулюса и короны дает уникальную возможность оценить морфологию ооцитов до оплодотворения и, в частности, степень созревания ядра.

Стадия МII характеризуется выстраиванием гомологичных хромосом на экваторе на протяжении метафазы второго мейотического деления. Общеизвестно, что 85 % ооцитов, полученных при КОС, имеют РВ1 и рассматриваются как стадия МII. В то же время 10 % ооцитов, полученных при КОС, представлены интрацитоплазматическим ядром, именуемым зародышевым пузырьком (GV), характерным для профазы I первого мейотического деления. Ооциты, полученные на этой стадии, в процесс оплодотворения не включаются (рис. 3).

Для качественного оплодотворения важно также состояние цитоплазмы, блестящей оболочки, перивителлинового пространства (рис. 4).

Для успешного оплодотворения и имплантации большое значение имеют толщина и структура блестящей оболочки (рис. 5, 6)[14, 15].

Во многих работах отмечается, что приблизительно треть всех яйцеклеток имеет увеличение перивителлинового пространства. Выявленный дисморфизм

отрицательно коррелирует со скоростью оплодотворения и качеством эмбрионов [3, 6]. По мнению большинства авторов, увеличение ПВП (рис. 7–9) — признак перезревания яйцеклетки [8, 16]. Большое ПВП может возникнуть, если большая часть цитоплазмы экспульсируется совместно с гаплоидным хромосомным набором при формировании первого полярного тельца. Это приводит к образованию большого первого полярного тельца и, как следствие, большого ПВП.

Как правило, морфологию первого полярного тельца можно рассматривать как побочный продукт мейоза и отражение овуляторного возраста ооцитов. Тем не менее влияние морфологии РВ1 на результаты оплодотворения все еще является предметом для дискуссий. Ооциты с неповрежденным (интактным) полярным тельцем (рис. 10) имеют более высокую частоту имплантации и беременности [15], что, вероятно, связано с более высокой частотой формирования бластоцисты.

Доказано, что ооцит с гигантским полярным тельцем (рис. 11, 12) имеет очень плохой прогноз [16], так

как в этом случае значительно чаще формируются эмбрионы с многоядерными бластомерами.

Иногда бывает трудно различить фрагментированные полярные тельца и клеточные фрагменты в ПВП (рис. 13–16). Качество эмбрионов не зависит от наличия грубых гранул в ПВП. Тем не менее это влияет на темпы имплантации и частоту беременности [17–19]. Грануляции в ПВП связаны с перезреванием ооцитов [18, 19].

В научных публикациях последних лет подчеркивается, что оптимальное число полученных ооцитов на пункцию — 15. Это количество ооцитов предоставляет возможность эффективного культивирования до стадии бластоцисты в случае необходимости проведения ПГД и криоконсервации избыточных эмбрионов.

Цель исследования: оценка эмбрионального фактора у пациенток с эффективным и неэффективным первым циклом ВРТ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный рандомизированный анализ 82 первых циклов IVF (40 эффективных — группа I, 42 неэффективных — группа II).

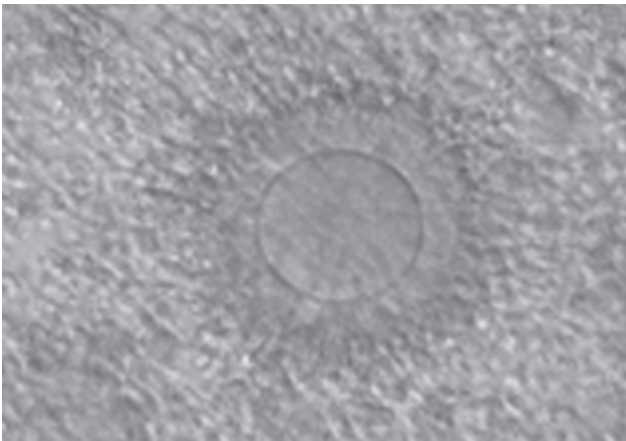


Рисунок 1. Коронарно-ооцитарно-клеточный комплекс, полученный через 34–38 ч после введения триггера овуляции. Яйцеклетка типично окружена выраженным КОКК ($\times 200$) [13]

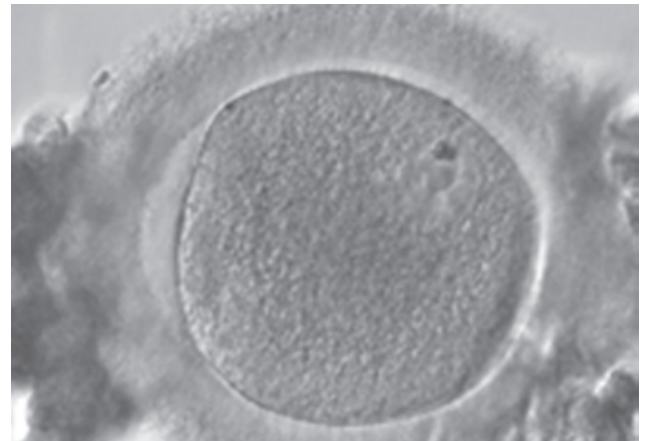


Рисунок 3. Декоронизованный GV ооцит с конденсацией цитоплазмы ($\times 200$) [13]

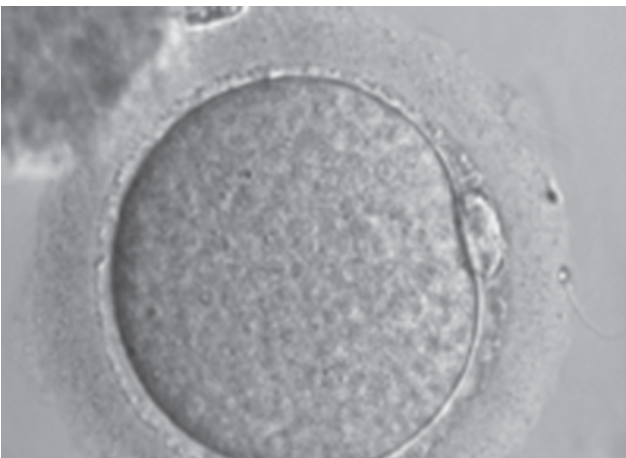


Рисунок 2. Световая микроскопия. Зрелый ооцит стадии MII с РВ1 и перивителлиновым пространством ($\times 200$) [13]

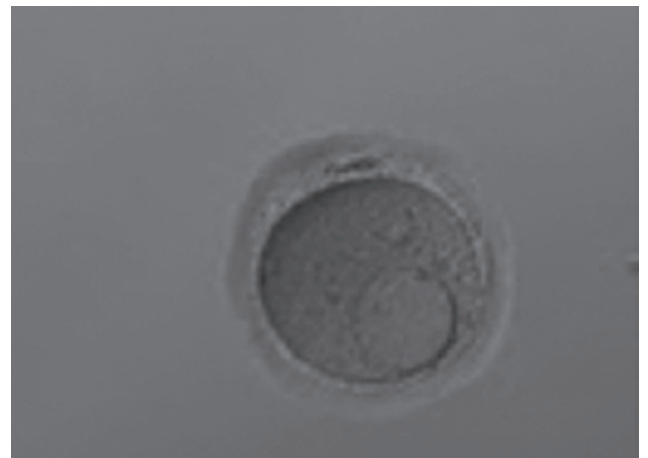


Рисунок 4. Вакуолизованный ооцит (имеет одну большую вакуоль, занимающую половину цитоплазмы ооцита) ($\times 200$). Такие ооциты обычно не оплодотворяют [13]

Критерии включения: первый цикл ВРТ, отсутствие противопоказаний к ВРТ и беременности. В цикле, предшествовавшем IVF-ICSI, изучен иммунный статус женщины, определен уровень антимюллера гормона (АМГ), ФСГ, проведен подсчет антральных фолликулов (АФ) на 2–3-й день менструального цикла (МЦ), пайпель-биопсия эндометрия с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата. Пациенткам обеих групп проведена КОС по классическому длинному протоколу.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток I группы составил $32,74 \pm 0,92$ года, II группы — $32,13 \pm 0,77$ года ($p > 0,05$). Рост пациенток с эффективным циклом — $165,54 \pm 1,00$ см, с неэффективным — $164,90 \pm 1,09$ см ($p > 0,05$); масса — $65,54 \pm 1,86$ кг и $67,65 \pm 2,00$ кг соответственно ($p > 0,05$); МРИ — $23,97 \pm 0,69$ и $24,89 \pm 0,71$ ($p > 0,05$). Возраст менархе — $13,29 \pm 0,23$ и $13,12 \pm 0,25$ года соответственно ($p > 0,05$). Менархе после 15 лет — у $8,57 \pm 0,50$ % и $7,89 \pm 0,46$ % пациенток ($p > 0,05$). У пациенток с первым неэффективным циклом продол-

жительность МЦ была достоверно меньше, что является одним из признаков снижения овариального резерва (ОР): $28,35 \pm 0,24$ дня в I группе и $26,39 \pm 0,87$ дня во II группе ($p < 0,05$). Нарушение МЦ было отмечено у $18,42 \pm 0,70$ % пациенток с эффективным циклом и у $19,51 \pm 0,70$ % — с неэффективным ($p > 0,05$).

Продолжительность периода бесплодия была ниже в группе с первым эффективным циклом — $5,68 \pm 0,72$ и $7,28 \pm 0,67$ года, но эта разница была недостоверной. Первичное бесплодие было у $48,72 \pm 1,13$ % пациенток с эффективным циклом и у $43,90 \pm 1,05$ % — с неэффективным, вторичное — у $51,28 \pm 1,16$ % и $56,10 \pm 1,18$ % соответственно ($p > 0,05$).

В группе пациенток с эффективным циклом на одну больную в анамнезе приходилось $0,95 \pm 0,22$ беременности, с неэффективным — $0,51 \pm 0,10$ ($p > 0,07$).

Роды в анамнезе были у $10,26 \pm 0,52$ % женщин первой группы и у $9,76 \pm 0,49$ % — второй ($p > 0,05$). От одного до четырех искусственных аборт в анамнезе было у $25,64 \pm 0,82$ % пациенток первой группы и у $14,63 \pm 0,60$ % — второй ($p > 0,05$). От одного до пяти самопроизвольных абортов в анамнезе —



Рисунок 5. MII ооцит с толстой и плотной блестящей оболочкой ($\times 200$) [13]



Рисунок 7. Ооцит с увеличенным ПВП. Визуализируется большая зона грануляций в цитоплазме [13]

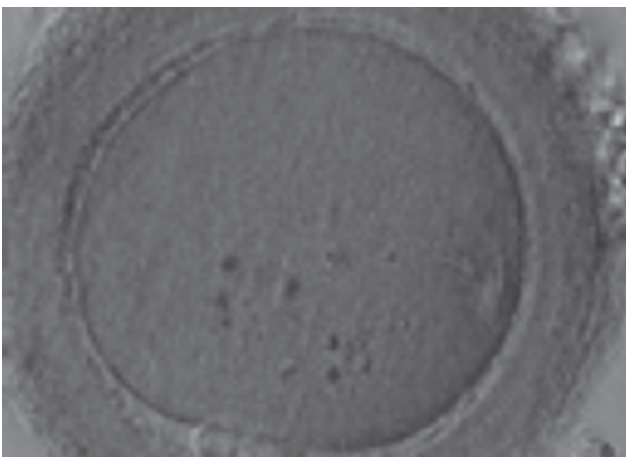


Рисунок 6. MII ооцит с толстой и темной блестящей оболочкой. Неоднородность ооплазмы (визуализируются включения) [13]

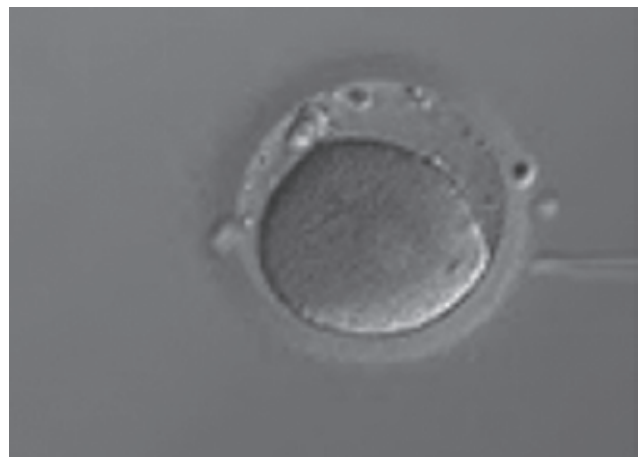


Рисунок 8. Ооцит с расширенным ПВП. Фрагментация ПВП [13]

у $7,69 \pm 0,45$ % и у $9,76 \pm 0,49$ % пациенток соответственно ($p > 0,05$). У женщин с неэффективным циклом достоверно чаще наблюдались замершие беременности в анамнезе. От 1 до 3 замерших беременностей было у $5,13 \pm 0,37$ % пациенток с эффективным циклом и у $19,51 \pm 0,70$ % — с неэффективным ($p < 0,05$).

Диагностированный эндометрит и/или реабразия после прерывания беременности были у $10,26 \pm 0,52$ % пациенток с эффективным циклом и у $9,76 \pm 0,49$ % — с неэффективным ($p > 0,05$). Внематочная беременность отмечалась у $17,95 \pm 0,69$ % пациенток первой группы и у $21,95 \pm 0,74$ % — второй ($p > 0,05$). У пациенток с неэффективным первым циклом чаще наблюдался эндокринный фактор бесплодия — $58,97 \pm 1,24$ % и $78,05 \pm 1,39$ % соответственно ($p < 0,07$). Снижение ОР было у $28,21 \pm 0,86$ % пациенток с эффективным циклом и у $51,22 \pm 1,13$ % — с неэффективным ($p < 0,05$). У пациенток с неэффективным циклом достоверно чаще наблюдался иммунологический фактор бесплодия — $28,95 \pm 0,88$ % и $80,49 \pm 1,41$ % соответственно ($p < 0,05$).

Эндометриоз был одним из факторов бесплодия у $12,82 \pm 0,58$ % пациенток с эффективным циклом и у

$48,78 \pm 1,10$ % — с неэффективным ($p < 0,05$). Трубно-перитонеальная форма бесплодия была у $64,10 \pm 1,29$ % пациенток I группы и у $75,61 \pm 1,37$ % пациенток II группы ($p > 0,05$). Удаление маточных труб по поводу гидросальпинксов было произведено у $25,64 \pm 0,82$ % пациенток с эффективным циклом и у $34,15 \pm 0,92$ % — с отсутствием беременности ($p > 0,05$).

У пациенток с неэффективным циклом достоверно чаще были выполнены оперативные вмешательства на органах малого таза: $52,63 \pm 1,19$ % пациенток с эффективным циклом и $80,49 \pm 1,41$ % — с отсутствием беременности ($p < 0,05$).

Количество оперативных вмешательств на одну женщину у пациенток с эффективным циклом составило $0,64 \pm 0,13$, с неэффективным — $1,40 \pm 0,20$ ($p < 0,05$). Мужской фактор бесплодия чаще был у пар с первой неэффективной попыткой, но эта разница была недостоверной — $53,85 \pm 1,19$ % и $63,41 \pm 1,26$ % соответственно ($p > 0,05$).

Маточный фактор бесплодия (гипоплазия, гиперплазия эндометрия, дисхроноз развития желез и стромы; хронический эндометрит; хронологические,

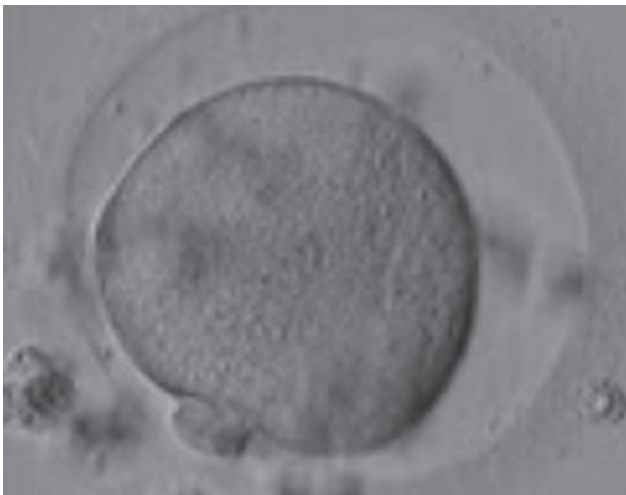


Рисунок 9. Ооцит с расширенным ПВП и гранулированной цитоплазмой [13]

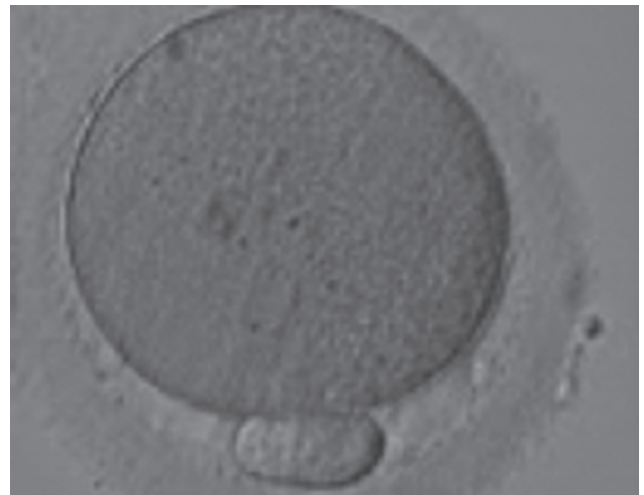


Рисунок 11. Ооцит с большим полярным тельцем, в 3–4 раза больше нормы [13]

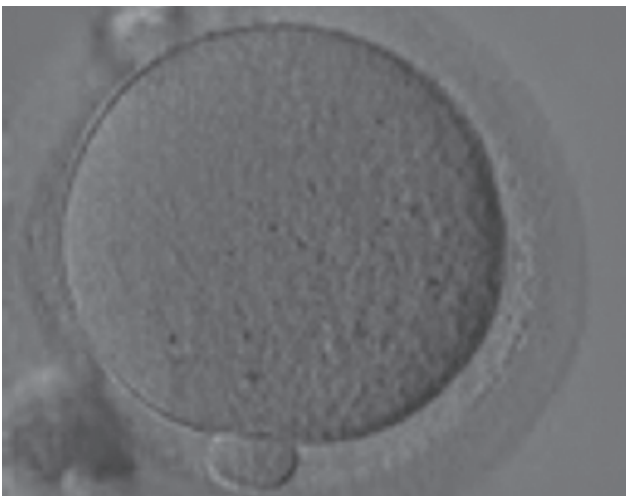


Рисунок 10. MII ооцит с нормальным размером полярного тельца [13]

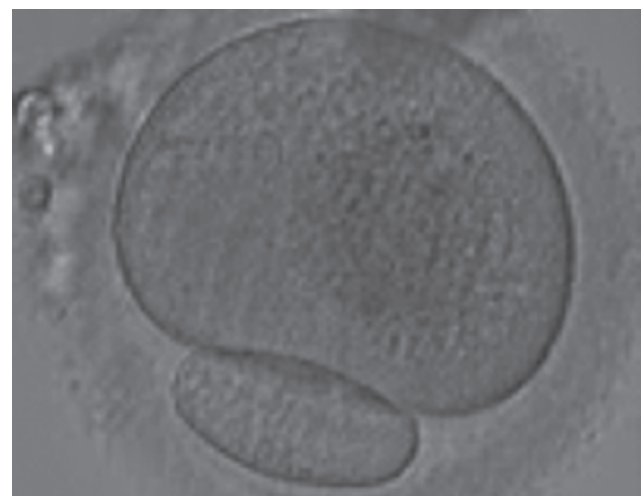


Рисунок 12. Ооцит с гигантским полярным тельцем, в 5–6 раз больше нормы [13]

количественные и качественные отклонения формирования пиноподий) наблюдался у 51,28 % пациенток с эффективным циклом ВРТ и у 87,80 % — с неэффективным ($p < 0,05$).

Протокол IVF-ICSI был проведен у $84,62 \pm 1,49$ % пациенток с эффективным циклом и у $82,93 \pm 1,43$ % — с неэффективным ($p > 0,05$). Трансфер криоэмбрионов был недостоверно чаще в группе с неэффективным циклом — $4,88 \pm 0,35$ % и $2,56 \pm 0,26$ % соответственно ($p > 0,05$). Цикл с донацией ооцитов чаще проводился у пациенток с эффективным циклом, однако эта разница была недостоверной — $15,38 \pm 0,64$ % и $4,88 \pm 0,35$ % соответственно ($p > 0,05$). В группе с первым эффективным циклом на одну пункцию было получено достоверно большее количество ооцитов по сравнению с женщинами с первым неэффективным циклом — $12,97 \pm 0,99$ и $8,24 \pm 1,26$ соответственно ($p < 0,05$). Число ооцитов МП на одну пункцию в группе с эффективным циклом — $9,83 \pm 0,73$, с неэффективным — $6,15 \pm 0,78$ ($p < 0,05$).

При проведении цикла IVF-ICSI у пациенток с эффективным циклом было получено достоверно больше зигот с двумя пронуклеусами по сравнению с женщинами с неэффективным циклом — $8,23 \pm 0,63$ и $4,76 \pm 0,54$ соответственно ($p < 0,05$).

В группе с первым эффективным циклом за 1 эмбриотрансфер было перенесено $2,60 \pm 0,11$ эмбриона, в группе с неэффективным циклом — $2,38 \pm 0,15$ ($p > 0,05$).

Успешное культивирование до стадии бластоцисты отмечалось у $95,00 \pm 1,55$ % пациенток с первым эффективным циклом и у $64,29 \pm 1,25$ % — с неэффективным ($p < 0,05$). Перенос топ-бластоцист был у $87,18 \pm 1,51$ % пациенток с первым эффективным циклом и у $46,34 \pm 1,07$ % — с неэффективным ($p < 0,05$).

Криоконсервация избыточных эмбрионов как показатель хорошего ОР, качества гамет и эмбрионов в цикле ВРТ была выполнена у $42,50 \pm 1,04$ % пациенток с эффективным циклом и у $23,81 \pm 0,76$ % — с неэффективным ($p < 0,07$).



Рисунок 13. Ооцит с выраженной фрагментацией и увеличенным полярным тельцем

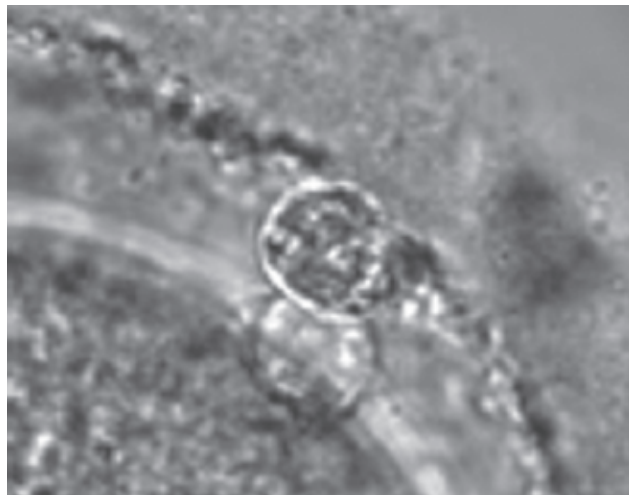


Рисунок 15. Ооцит с фрагментированным полярным тельцем (двойное) ($\times 1000$) [13]

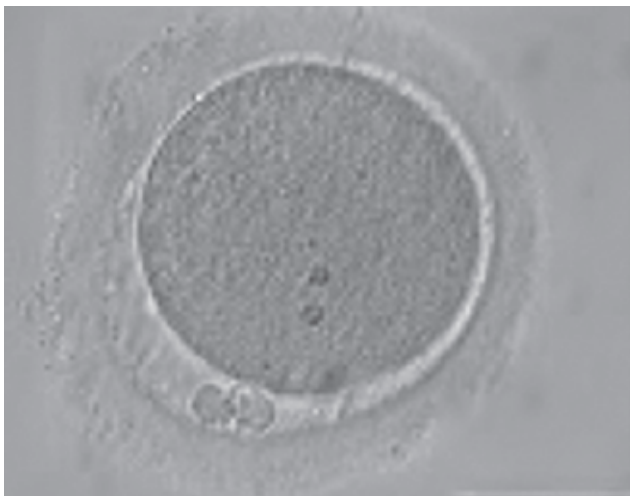


Рисунок 14. Ооцит с фрагментацией полярного тельца (двойное) [13]



Рисунок 16. Ооцит с фрагментированным полярным тельцем и несколькими клеточными фрагментами в ПВП, которые почти неотличимы от полярного тельца [13]

Выводы

Проведенное исследование подтверждает важность имплантационного потенциала эмбрионов для эффективности цикла IVF. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения методов культивирования эмбрионов, совершенствование оценки критериев качества эмбрионов для их селекции, улучшение метаболизма фолликулярной жидкости и культуральных сред, преимплантационной генетической диагностики.

Список литературы

1. Vrije H. Van de Velde. *The contribution of the embryo to H. Van de Velde Vrije // Human Reproduction.* — 2013. — Vol. 28, № S1. — Abstract: O-097.
2. *Asynchrony between human cumulus-corona cell complex and oocyte maturation after human menopausal gonadotropin treatment for in vitro fertilization / Laufer N., Tarlatzis B.C., DeCherney A.H. [et al.] // Fertil. Steril.* — 1984. — Vol. 42. — P. 366-372.
3. *Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome / Rienzi L., Ubaldi F.M., Iacobelli M. [et al.] // Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90. — P. 1692-1700.
4. Swain J.E., Pool T.B. *ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization / J.E. Swain, T.B. Pool // Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 14. — P. 431-446.
5. *Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection / De Sutter P., Dozortsev D., Qian C., Dhont M. // Hum. Reprod.* — 1996. — Vol. 11. — P. 595-597.
6. Xia P. *Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality / P. Xia // Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 12. — P. 1750-1755.
7. Balaban B. *Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation / B. Balaban, B. Urman // Reprod. Biomed. Online.* — 2006. — Vol. 12. — P. 608-615.
8. Mikkelsen A.L. *Morphology of in-vitro matured oocytes: impact on fertility potential and embryo quality / A.L. Mikkelsen, S. Lindenberg // Hum. Reprod.* — 2001. — Vol. 16. — P. 1714-1718.

9. *Is oocyte morphology prognostic of embryo developmental potential after ICSI? / Ebner T., Moser M., Tews G. // Reprod. Biomed. Online.* — 2006. — Vol. 12. — P. 507-512.

10. *Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature / Rienzi L., Vajta G., Ubaldi F. // Hum. Reprod. Update.* — 2011. — Vol. 17. — P. 34-45.

11. *Donor oocyte dysmorphisms and their influence on fertilization and embryo quality / Ten J., Mendiola J., Vioque J. [et al.] // Reprod. Biomed. Online.* — 2007. — Vol. 14. — P. 40-48.

12. *The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting / Alpha Scientists in Reproductive medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology // Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26. — P. 1270-1283.

13. *Atlas of Human Embryology: from Oocytes to Preimplantation Embryos // Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27 (suppl. 1). — i2-i21.

14. *Oocyte zona birefringence intensity is associated with embryonic implantation potential in ICSI cycles / Montag M., Schimming T., Köster M. [et al.] // Reprod. Biomed. Online.* — 2008. — Vol. 16. — P. 239-244.

15. *Automatic user-independent zona pellucida imaging at the oocyte stage allows for the prediction of preimplantation development / Ebner T., Balaban B., Moser M. [et al.] // Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94. — P. 913-920.

16. *Oocyte aging: cellular and molecular changes, developmental potential and reversal possibility / Miao Y.L., Kikuchi K., Sun Q.Y., Schatten H. // Hum. Reprod. Update.* — 2009. — Vol. 15. — P. 573-585.

17. *Correlation between first polar body morphology and further embryo development / Fancsovits P., Tothne Z., Murber A. [et al.] // Acta Biol. Hung.* — 2006. — Vol. 57. — P. 331-338.

18. *Perivitelline space granularity: a sign of human menopausal gonadotrophin overdose in intracytoplasmic sperm injection / Hassan-Ali H., Hisham-Saleh A., El-Gezeiry D. [et al.] // Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13. — P. 3425-3430.

19. *Coarse granulation in the perivitelline space and IVF-ICSI outcome / Farhi J., Nahum H., Weissman A. [et al.] // J. Assist. Reprod. Genetics.* — 2002. — Vol. 19. — P. 545-549.

Получено 09.08.13 □

Гольмамедова І.Д.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
Інститут репродуктивної медицини, м. Київ

РОЛЬ ЕМБРІОНАЛЬНОГО ФАКТОРА В ЕФЕКТИВНОСТІ ПЕРШОГО ЦИКЛУ IVF

Резюме. Мета: оцінка ембріонального фактора в пацієнток з ефективним та неефективним першим циклом допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний рандомізований аналіз 82 перших циклів IVF (40 ефективних — I група, 42 неефективних — II група).

Результати. Матковий фактор безпліддя (гіпоплазія, гіперплазія ендометрію, дисхроноз розвитку залоз і стромі; хронічний ендометрит; хронологічні, кількісні та якісні відхилення формування піноподій) спостерігався у 51,28 % пацієнток з ефективним циклом ДРТ і у 87,80 % — з неефективним ($p < 0,05$).

У групі з першим ефективним циклом на одну пункцію була отримана вірогідно більша загальна кількість ооцитів ($12,97 \pm 0,99$ і $8,24 \pm 1,26$ відповідно ($p < 0,05$)), ооцитів стадії

МІІ ($9,83 \pm 0,73$ і $6,15 \pm 0,78$ ($p < 0,05$)). При проведенні циклу IVF-ICSI в жінок із ефективним циклом була отримана вірогідно більша кількість зигот із двома пронуклеусами — $8,23 \pm 0,63$ і $4,76 \pm 0,54$ ($p < 0,05$). Успішним культивування до стадії бластоцисти було в $95,00 \pm 1,55$ % пацієнток із першим ефективним циклом і у $64,29 \pm 1,25$ % — з неефективним ($p < 0,05$). Кріоконсервація надлишкових ембріонів як показник доброго оваріального резерву (ОР), якості гамет і ембріонів у циклі ДРТ була виконана в $42,50 \pm 1,04$ % пацієнток з ефективним циклом і у $23,81 \pm 0,76$ % — з неефективним ($p < 0,07$). За кількістю ембріонів на ембріотрансфер групи не відрізнялися між собою ($2,60 \pm 0,11$ і $2,38 \pm 0,15$ ($p > 0,05$)), проте частота перенесення топ-бластоцист була вірогідно вищою в пацієнток із першим ефективним циклом — $87,50 \pm 1,49$ % і $45,24 \pm 1,05$ %

($p < 0,05$). Однією з причин поганої якості ембріонів було зниження ОР (у $28,21 \pm 0,86$ % пацієток з ефективним циклом і у $51,22 \pm 1,13$ % — з неефективним ($p < 0,05$)). Ендоетріоз був одним із факторів безпліддя та зниження ОР у $12,82 \pm 0,58$ % пацієток з ефективним циклом і в $48,78 \pm 1,10$ % — з неефективним ($p < 0,05$). У пацієток із неефективним циклом вірогідно частіше проводилися оперативні втручання на органах

малого таза — $52,63 \pm 1,19$ % пацієток з ефективним циклом та $80,49 \pm 1,41$ % — за відсутності вагітності ($p < 0,05$).

Висновок: проведене дослідження підтверджує важливість імплантаційного потенціалу ембріонів для ефективності циклу IVF.

Ключові слова: імплантація, бластоциста, контрольована оваріальна стимуляція, метафаза II.

Gyulmamedova I.D.

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk
Institute of Reproductive Medicine, Kyiv, Ukraine*

ROLE OF EMBRYONIC FACTOR IN THE EFFECTIVENESS OF THE FIRST CYCLE OF IVF

Summary. Objective: to estimate the embryonic factor in patients with effective and non-effective first cycle assisted reproductive technologies (ART).

Materials and Methods. The retrospective randomized analysis of 82 first cycle of IVF was carried (40 effective — I group, 42 non-effective — II group).

Results. Uterine factor of infertility (hypoplasia, endometrial hyperplasia, dyschronosis in the development of glands and stroma, chronic endometritis; chronological, quantitative and qualitative deviations of pinopod formation) was observed in 51.28 % of patients with an effective ART cycles and in 87.80 % — with non-effective ($p < 0.05$).

In the group with the first effective cycle for one punctation was obtained significantly more oocytes (12.97 ± 0.99 and 8.24 ± 1.26 , respectively ($p < 0.05$)); stage MII oocytes (9.83 ± 0.73 and 6.15 ± 0.78 ($p < 0.05$)). After IVF-ICSI cycle in women with an effective cycle we obtained significantly more zygotes with two pronuclei — 8.23 ± 0.63 and 4.76 ± 0.54 ($p < 0.05$). Successful cultivation to the blastocyst stage was in 95.00 ± 1.55 % of patients with the first effective cycle, and 64.29 ± 1.25 % — with non-effective ($p < 0.05$). Cryopreserva-

tion of surplus embryos as an indicator of good ovarian reserve (OR), the quality of gametes and embryos in IVF cycle was in 42.50 ± 1.04 % of patients with an effective cycle and in 23.81 ± 0.76 % — with non-effective ($p < 0.07$). By the number of embryos per embryo transfer groups did not differ (2.60 ± 0.11 and 2.38 ± 0.15 ($p > 0.05$)), but transfer of top-blastocyst was significantly higher in patients with the first effective cycle — 87.50 ± 1.49 %, and 45.24 ± 1.05 % ($p < 0.05$). One of the reasons for the poor quality of the embryos is reducing OR (28.21 ± 0.86 % of patients with effective cycle and 51.22 ± 1.13 % — with non-effective ($p < 0.05$)). Endometriosis was one of the factors of infertility and OR reduction in 12.82 ± 0.58 % of patients with effective cycle and in 48.78 ± 1.10 % — with non-effective ($p < 0.05$). In patients with non-effective cycle surgeries on the pelvic organs were more significantly carried out — 52.63 ± 1.19 % and 80.49 ± 1.41 %, respectively ($p < 0.05$).

Conclusion: this study confirms the importance of embryos implantation potential for the effectiveness of IVF cycle.

Key words: implantation, blastocyst, controlled ovarian stimulation, metaphase II.