

НОВОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ. ДАЙДЖЕСТ ПУБЛИКАЦИЙ, ВЫПУСК 6



© Ирина Игоревна Бармина*

ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

В данном выпуске новостей репродуктивной медицины представлены актуальные исследования и результаты обзоров и метаанализов по изучению и инновационным методикам лечения заболеваний репродуктивной системы, изложенные в ведущих международных периодических изданиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фрагментация ДНК сперматозоидов; системные аутоиммунные ревматоидные заболевания; кариотипирование ткани абортуса; созревание ооцитов *in vitro*.

REPRODUCTIVE MEDICINE NEWS. DIGEST OF PUBLICATIONS, ISSUE 6

© Irina I. Barmina*

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

This issue of reproductive medicine news presents current research and data from reviews and meta-analyses on the study and innovative methods of treating diseases of the reproductive system, presented in leading international periodicals.

KEYWORDS: fragmentation of sperm DNA; systemic autoimmune rheumatoid diseases; karyotyping of abortus tissue; maturation of oocytes *in vitro*.

РАЗДЕЛ 1.

ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

Мужское бесплодие как основная причина отсутствия беременности имеет место в 30% пар. А в целом мужской фактор бесплодия выявляется с частотой 50–70% среди всех случаев обращения супругов к репродуктологу. В настоящее время при оценке мужского фактора и выбора тактики ведения партнера врач-уролог, помимо стандартной спермограммы, оценивает целый ряд параметров спермы. Понимание механизмов и причин мужского бесплодия остается сложной задачей. И новые диагностические инструменты, такие как оценка фрагментации ДНК, могут помочь в тех случаях, когда рутинного анализа спермы недостаточно. Повышенная фрагментация ДНК, под которой понимают повреждения или разрывы генетического материала сперматозоидов, может являться одной из основных причин мужского бесплодия из-за нарушения функциональных возможностей сперматозоидов.

За последнее время вышел целый ряд работ, анализирующих диагностическую ценность данного исследования. Целью описательного обзора Stavros S., Potiris A. с соавт. было изучение потенциальной корреляции между фрагментацией ДНК сперматозоидов и другими параметрами мужского бесплодия: профиль спермограммы и репродуктивные результаты [1]. Проведен поиск публикаций в базах данных PubMed/Medline и Scopus и отобрано 28 исследований, которые по итогу включены в настоящий обзор. 14 исследований со-

держали данные о взаимосвязи фрагментации ДНК и других параметров спермы и продемонстрировали обратную зависимость в отношении количества сперматозоидов, их концентрации, подвижности и морфологии с индексом фрагментации ДНК (ИФ). Аналогичным образом в 15 исследованиях были представлены данные о влиянии ИФ на репродуктивные исходы. Два исследования показали увеличение частоты анеуплоидии при более высоких значениях ИФ, а семь исследований продемонстрировали значительно более низкие показатели частоты наступления беременности и живорождения при высоких значениях ИФ. В конечном счете, исследования, включенные в этот обзор, демонстрируют важность оценки фрагментации сперматозоидов в диагностике мужского бесплодия.

В работе Wang Q. и соавт. проводилась оценка ИФ у мужчин в парах с неизвестным (идиопатическим) фактором бесплодия [2]. Авторы разделили пациентов с нормальными показателями спермограммы на контрольную группу (ИФ<25%) и группу наблюдения (ИФ≥25%) и провели сравнение по исходным характеристикам, лабораторным и клиническим результатам. Авторы сделали корреляционный анализ, чтобы изучить взаимосвязь между ИФ и количеством эмбрионов хорошего качества на третьи сутки эмбрионального развития, а также частотой наступления клинической беременности и живорождения. В ретроспективный анализ были включены в общей сложности 176 случаев.

Группу наблюдения (n=88) отличали больший возраст мужчин, низкие показатели по концентрации,

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



подвижности и морфологии сперматозоидов в сравнении с контрольной группой. Кроме того, в группе наблюдения было продемонстрировано меньшее количество эмбрионов хорошего качества, клинической частоты наступления беременности и живорождения. Была показана статистически значимая отрицательная корреляция между ИФ и количеством эмбрионов хорошего качества ($r_s = -0,347$, $p < 0,001$) или коэффициентом живорождения ($r_s = -0,185$, $p = 0,028$).

В двух представленных далее работах была проведена оценка влияния ИФ на частоту потерь беременности, в том числе на привычное невынашивание в паре. Невынашивание беременности имеет многофакторную этиологию, при этом большинство случаев остаются необъяснимыми. Фрагментация ДНК сперматозоидов может иметь важное диагностическое значение при анализе причин самопроизвольного прерывания беременности. Solanki M., Joseph T., Muthukumar K. с соавт. провели оценку степени фрагментации ДНК сперматозоидов в парах с необъяснимыми повторными потерями беременности [3]. Перекрестное исследование проводилось с августа 2021-го по июль 2023 гг. Участники ($n=70$) были разделены на две группы: мужчины с привычным невынашиванием неясного генеза в паре (после спонтанного зачатия) ($n=35$) и мужчины с хотя бы одним предыдущим рождением живого ребенка в качестве контрольной группы ($n=35$). Пары, включенные в это исследование, не проходили ранее лечение методом ЭКО. Первичным оцениваемым критерием был индекс фрагментации ДНК. Второстепенные точки оценки включали различия в параметрах спермы, таких как концентрация сперматозоидов, прогрессивная подвижность и морфология сперматозоидов, доля мужчин с высоким ($\geq 30\%$) и низким ИФ в двух группах, а также связь между различными параметрами спермы и ИФ.

Анализ с использованием одномерной логистической регрессии показал, что ИФ ДНК сперматозоидов был несколько выше у мужчин с идиопатическим невынашиванием в паре (30,0%) по сравнению с контрольной группой (22,0%), хотя и статистически не значимо (ОШ, отношение шансов, 1,02; 95% ДИ 1,0–1,1, $p=0,08$). Не наблюдалось статистически значимых различий в объеме спермы, концентрации сперматозоидов, показателе прогрессивной подвижности и морфологии между двумя группами. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов также показал слабую, но значимую обратную зависимость от морфологии сперматозоидов ($r = -0,336$, $p = 0,004$). Настоящее исследование не показало существенной разницы в средних уровнях фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин из пар с привычным невынашиванием по сравнению с контрольной группой. Тем не менее более высокая доля мужчин с ИФ $\geq 30\%$ наблюдалась в популяции с необъяснимыми потерями по сравнению с контрольной группой.

Группа исследователей в составе Krog M.C., Nielsen J.R., Slot A. и соавт. также поставили целью изучение связи репродуктивных исходов у пар привычным невынашиванием с ИФ сперматозоидов, а также с морфологией и концентрацией сперматозоидов [4]. В данное проспективное когортное исследование было включено 95 пар, наблюдавшихся в период с 1 апреля 2018-го по 1 декабря 2019 гг. в различных клиниках Дании. Согласно между-

народному определению привычного невынашивания, в исследование включались супружеские пары, у которых было три или более необъяснимых последовательных потери беременности или две потери беременности на поздних сроках (>12 недель беременности). Период наблюдения составил от 12 до 31 месяца. 81 из 95 (85,3%) пар достигла наступления беременности после обращения. В исходе первой беременности, наступившей после обращения в клинику, у 46 (56,8%) супругов беременность завершилась живорождением, а 35 (43,2%) пар пережили повторную потерю беременности. Не было существенной разницы в исходном уровне ИФ между парами, у которых была потеря беременности (медиана — 11,7), и парами, достигшими живорождения (медиана — 12,5, $p=0,971$). Улучшение морфологии сперматозоидов увеличивало вероятность рождения живого ребенка (скорректированное ОШ 1,26, 95% ДИ 1,05–1,52; $p=0,014$). ИФ и концентрация сперматозоидов не были связаны с исходом первой беременности после обращения. В целом, 35,9% мужчин имели ИФ ≥ 15 на момент включения. Пары, которым не удалось забеременеть, имели более высокий медианный ИФ (медиана — 17,7) по сравнению с остальной частью когорты (медиана — 12,0, $p=0,041$). Авторы сделали вывод о том, что в настоящее время ИФ сперматозоидов, морфология и концентрация не могут быть использованы для выявления пар с риском повторной потери беременности. Увеличение исходного уровня ИФ было связано с трудностями наступления повторной беременности, а улучшение морфологии сперматозоидов — с увеличением шансов на рождение живого ребенка.

Ряд авторов рекомендуют проводить исследование уровня фрагментации ДНК для всех мужчин перед включением пары в программы вспомогательных репродуктивных технологий, особенно для пар с необъяснимым бесплодием даже при нормальном количестве сперматозоидов по результатам стандартной спермограммы [5]. Определение уровня фрагментации ДНК может как помочь в диагностике причины бесплодия, так и улучшить терапевтические результаты, в том числе в программах ЭКО. Анализ ИФ можно использовать в качестве диагностического инструмента, помогающего корректировать подход к лечению. Рекомендовать проведение теста на фрагментацию следует, по мнению авторов, в следующих ситуациях:

- всем парам с идиопатической формой бесплодия;
- мужчинам старше 40 лет, даже если у них уже есть дети, так как увеличение возраста партнера ассоциировано с повышением ИФ, что может быть связано с повышенным оксидативным стрессом;
- мужчинам с воздействием токсических факторов, таких как токсины, лучевая терапия, химиотерапия, табакокурение.

Подход к коррекции высокого ИФ до конца не отрегулирован, отсутствуют клинические рекомендации. Терапия может включать назначение антиоксидантов и нутрицевтиков, таких как витамины, коэнзим Q, миоинозитол, сосудистых препаратов, лечение сопутствующих урологических заболеваний, а также возможное проведение оперативного лечения с целью получения сперматозоидов из ткани яичка для последующего выполнения ЭКО (TESA).

РАЗДЕЛ 2. СВЯЗЬ МЕЖДУ БЕСПЛОДИЕМ И РАЗВИТИЕМ СИСТЕМНОГО АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЖЕНЩИН

Новое исследование Scime N.V., Velez M.P. и соавт., опубликованное в январе 2025 г. в журнале *Human Reproduction*, одном из ведущих мировых журналов по репродуктивной медицине, показало, что женщины, которые страдают бесплодием (при этом не проходили ранее лечение бесплодия методами ВРТ), имеют более высокий риск развития заболеваний, относящихся к системным аутоиммунным ревматическим заболеваниям (САРЗ), в течение девяти лет после естественного зачатия по сравнению с женщинами без проблем с фертильностью [6]. Это верно даже после учета более высоких показателей преэклампсии, преждевременных родов (дети, рожденные живыми раньше 37 недель) и мертворождений, все из которых связаны с бесплодием и его лечением.

Бесплодие становится все более распространенным состоянием и может являться недооцененным маркером риска хронических заболеваний у женщин. Исследователи из Университета Торонто в Скарборо, Канада, говорят, что их результаты должны предупредить врачей о возможности того, что женщины с бесплодием могут подвергаться риску будущего САРЗ или могут иметь недиагностированное и нелеченое САРЗ.

САРЗ — это редкие, но изнурительные состояния, при которых иммунная система становится сверхактивной и атакует собственные ткани и органы. Они включают, в том числе, системную красную волчанку, синдром Шегрена, воспалительную миопатию. САРЗ имеет большую распространенность среди женщин, чем мужчин, и дебют происходит чаще в репродуктивном возрасте.

Доктор Натали В. Сайм (N.V. Scime), одна из авторов исследования, отмечает: «В то время, как предыдущие исследования показали, что женщины с бесплодием часто имеют необычную активность иммунной системы, было мало исследований о том, как бесплодие может быть связано с аутоиммунными заболеваниями». «Наша команда хотела выяснить, связано ли бесплодие с будущими системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями среди женщин, которые достигают живорождения или мертворождения, а также учитывать неблагоприятные исходы беременности, которые могут произойти во время родов», — сказала она.

Исследователи проанализировали данные о 568 053 родах в исходе одноплодных беременностей в период с 2012-го по 2021 гг. среди 465 078 женщин в возрасте от 18 до 50 лет без известного ранее существовавшего САРЗ на основании базы государственного медицинского страхования Онтарио. Это означало, что данные исследования охватывали почти всех женщин — жителей Онтарио, что делает результаты репрезентативными для населения.

Исследователи оценили данные женщин, которые забеременели естественным путем без применения вспомогательных репродуктивных технологий (88% группы), и использовали их в качестве контрольной группы для еще трех групп: 1 — женщины с бесплодием, которые

не проходили лечение бесплодия (9,2% группы); 2 — забеременевшие с применением неинвазивных методик (индукция овуляции, внутриматочная инсеминация; 1,4%); 3 — забеременевшие в исходе экстракорпорального оплодотворения (1,4%).

Исследователи скорректировали свой анализ с учетом тех факторов, которые могут повлиять на риски и исходы, такие как возраст при рождении, ранее существовавшие заболевания (в том числе диабет, ожирение и эндометриоз), курение матери и репродуктивный анамнез, включая преэклампсию, предыдущие осложненные роды и мертворождения.

Медиана продолжительности наблюдения составила 6,5 (4–9) года. Частота заболеваемости САРЗ была 9,3 на 10 000 человеко-лет у женщин в группе сравнения, 12,5 на 10 000 человеко-лет у женщин в группе 1 и 10,9 на 10 000 человеко-лет в группах 2 и 3. Бесплодие без лечения ассоциировалось с повышенным риском развития САРЗ, даже после учета неблагоприятных исходов беременности (контролируемый прямой эффект ОР 1,25, 95% ДИ 1,12–1,40).

«Мы обнаружили, что у женщин, которые страдали бесплодием, но не использовали какие-либо методы лечения для преодоления этого состояния, вероятность развития САРЗ в течение девяти лет после родов была выше на 25%. Этот повышенный риск сохранялся даже после того, как мы учли другие осложнения беременности, связанные с иммунитетом, с которыми могли столкнуться эти женщины, — сказала доктор Сайм. — Интересно, что женщины, которые использовали методы лечения бесплодия, будь то неинвазивные методы, такие как препараты, вызывающие овуляцию, или более инвазивные процедуры, такие как экстракорпоральное оплодотворение, не показали такого повышенного риска. У них были такие же показатели аутоиммунных заболеваний, как и у женщин без бесплодия».

«Тот факт, что мы не обнаружили повышенного риска САРЗ у женщин, которые проходили лечение бесплодия, по сравнению с фертильными женщинами, может быть связан с эффектом «здорового пациента». Женщины, получающие лечение бесплодия, могут происходить из более привилегированных слоев населения и в целом быть более здоровыми, чем те, кто не имеет доступа к этим методам лечения, что в целом подвергает их более низкому риску САРЗ», — подчеркнула доктор.

«Эти результаты важны, потому что они предполагают, что бесплодие может быть важным маркером риска САРЗ у родивших женщин. САРЗ может быть трудно диагностировать, часто требуются годы и многократные визиты к врачу, прежде чем будет поставлен правильный диагноз. Раннее выявление имеет решающее значение для предотвращения развития осложнений, улучшения результатов лечения и помощи пациентам в поддержании наилучшего качества жизни. Наша работа показала, что лечение бесплодия дает врачам возможность тщательно обследовать женщин на наличие ревматических симптомов, таких как необъяснимая усталость, боль в суставах или кожная сыпь, а также перекрывающихся гинекологических симптомов, таких как сексуальная дисфункция, и при необходимости назначить дополнительное обследование или направить к ревматологу», — сказала она.

Исследователи отмечают: то, что в их работе была выявлена связь между бесплодием и САРЗ, не означает, что оно обязательно вызывает эти состояния. «Бесплодие может иметь различные причины, такие как эндометриоз, аномалии женской репродуктивной анатомии и преклонный возраст матери. У нас не было подробной информации об этих причинах бесплодия в нашем наборе данных, что, возможно, было бы важно для понимания наших результатов», — сказал доктор Сайм.

В исследовании могли быть ошибки из-за использования алгоритмов с неизвестной или низкой чувствительностью и специфичностью при классификации сопутствующих факторов и исходов, поскольку использовалась общая административная база данных. Другие ограничения исследования включали отсутствие информации о социальных факторах и образе жизни каждой женщины. Сильной стороной работы является большое количество включенных в него женщин.

Доктор Хилари Браун из того же учреждения, которая руководила исследованием, отметила: «Наше исследование выделяет несколько идей для будущих исследований, таких как изучение того, связаны ли конкретные причины бесплодия более тесно с риском САРЗ, и изучение потенциальных биологических путей, через которые патологические процессы при САРЗ могут повлиять на женскую фертильность» [7].

РАЗДЕЛ 3.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ЖЕНЩИНЫ НА ЧАСТОТУ АНОМАЛИЙ КАРИОТИПА ЭМБРИОНА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Специалисты из НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, опубликовали исследование о связи возраста женщины и хромосомной патологии эмбрионов при неразвивающейся беременности в первом триместре.

Потеря беременности — важная медицинская и социальная проблема. Хромосомные аномалии эмбриона являются одной из наиболее распространенных причин потерь в первом триместре. Частота аномалий кариотипа, ответственных за выкидыш в первом триместре колеблется от 40 до 76%. Спектр хромосомных аномалий при выкидышах значительно шире, чем в постнатальный период развития человека. Выкидыши характеризуются полиплоидиями, анеуплоидиями, структурными хромосомными перестройками и мозаичными аномалиями. В настоящее время возраст матери является единственным неоспоримым критерием, связанным с повышенным уровнем кариотипически аномальных зачатий. Основная причина этой связи заключается в том, что с возрастом матери многочисленные механизмы, участвующие в мейотической сегрегации хромосом в ооцитах человека, могут выйти из-под контроля. Ошибки мейоза приводят к нерасхождению хромосом и образованию генетически несбалансированных гамет. После оплодотворения такие гаметы дают развитие анеуплоидным эмбрионам.

В статье были представлены результаты кариотипирования 7188 образцов абортного материала от неразвивающихся беременностей, наступивших естественным путем, без использования методов вспомогательных ре-

продуктивных технологий в 2007–2024 гг. Оценивались результаты исследования материала при прерывании беременности в первом триместре — до 12 недель беременности. Возраст женщин варьировался от 23 до 44 лет (в среднем $32,58 \pm 5,09$).

Хромосомные аномалии были выявлены в 67,25% выкидышей, и их частота была высокой даже у молодых женщин. Общая частота хромосомных аномалий увеличивалась с возрастом матери. В возрасте 23 лет она составляла 55,38% и увеличивалась до 93,85% у 44-летних женщин. Частота хромосомных аномалий при выкидышах варьировалась от 55,38 до 93,85%, при этом самая низкая частота встречалась у женщин в возрасте 23 лет и самая высокая — у женщин в возрасте 44 лет. Таким образом, максимальная разница в частоте аномальных кариотипов достигала 38,47% между выкидышами у женщин 23 и 44 лет. Примечательно, что женщины в возрасте от 23 до 37 лет характеризовались высокой частотой хромосомных аномалий при выкидышах, равной или превышающей 60%, за исключением 55,38% у 23-летних. Тем не менее не наблюдалось никаких заметных изменений между возрастными в пределах этого конкретного возрастного диапазона, с разницей всего в 14,12% между минимальной (55,38%) и максимальной (69,50%) частотой кариотипически аномальных выкидышей. Напротив, женщины в возрасте от 37 до 44 лет демонстрировали резкое увеличение частоты аномальных кариотипов при выкидышах в диапазоне от 64,23 до 93,85% с интервалом 29,62%.

При этом среднее изменение за один год увеличения материнского возраста различалось между возрастными диапазонами, составляя 0,704% в период от 23 до 37 лет и 2,095% в период от 38 до 44 лет. В возрасте 38 лет уровень заболеваемости резко возрастал на 14,79% — до 79,01%, а затем постепенно увеличивался до 94% у женщин в возрасте 44 лет.

Аналогичная связь между частотой анеуплоидий и возрастом матери была выявлена в одном из знаковых исследований в репродуктивной медицине по оценкам результатов преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-А) 15 169 бластоцист [9]. По данным Franasiak с соавт., в возрасте 37 лет наблюдался всплеск частоты анеуплоидий бластоцист на 7,1%, в результате чего он составлял 42,6%, что все еще на 22% реже, чем предполагает наше исследование. Последнее как указывают авторы, можно объяснить различием между естественным зачатием и зачатием с помощью ВРТ, предполагая меньшую частоту хромосомных аномалий при ВРТ, чем при естественно зачатой беременности.

Спектр хромосомных аномалий при выкидышах был одинаковым для каждого года материнского возраста от 23 до 44 лет. Тем не менее пропорции конкретных хромосомных аномалий различались между кариотипически аномальными выкидышами у молодых и возрастных женщин. Доля трисомии 16, полиплоидии, моносомии X, мозаичных анеуплоидий и структурных перестроек уменьшалась с увеличением возраста матери. Напротив, доля множественных анеуплоидий и регулярных трисомий 13, 15, 18, 21 и 22 показала тенденцию к росту со старением матери.

Подводя итог, можно сказать, что, несмотря на увеличение общей частоты хромосомных аномалий при

выкидышах со старением матери, скорость изменения различается для более молодых и пожилых женщин, будучи в три раза ниже у первых, чем у вторых. Более того, доля некоторых аномалий при кариотипически аномальных выкидышах неуклонно растет, в то время как доля других становится все более низкой с возрастом матери, скорее всего, из-за возрастной распространенности различных молекулярных и клеточных дефектов. При этом возраст 38 лет является критическим порогом, отмеченным значительным всплеском кариотипически аномальных эмбрионов.

РАЗДЕЛ 4. РОЖДЕНИЕ ПЕРВОГО РЕБЕНКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ МЕТОДИКИ IVМ — FERTILO GAMETO

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) — собирательное название медицинских технологий, методов лечения и процедур, направленных на достижение беременности пациенткой, при которых отдельные или все этапы зачатия осуществляются вне организма будущей матери. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — это одна из разновидностей методов ВРТ, при которой оплодотворение яйцеклетки и начальные этапы эмбриогенеза происходят не в женском организме, а в лабораторных условиях. При этом яйцеклетку извлекают из организма женщины, искусственно оплодотворяют «в пробирке» (*in vitro*). Полученный эмбрион несколько дней культивируют в условиях инкубатора, после чего переносят в полость матки для дальнейшего развития.

Одна из составляющих процедуры программы ЭКО, которая позволяет получить достаточное количество зрелых ооцитов, — это контролируемая стимуляция яичников с применением медикаментозных препаратов для индуцирования созревания фолликулов *in vivo*. Несмотря на эффективность в достижении беременности и живорождении при проведении ЭКО, у некоторых пациенток могут наблюдаться осложнения овариальной стимуляции, наиболее грозным из которых является синдром гиперстимуляции яичников. Созревание яйцеклеток вне женского организма — *in vitro maturation (IVM)* стало методом снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, особенно у женщин с синдромом поликистозных яичников, а также для сохранения фертильности у женщин, проходящих лечение по поводу других заболеваний, прежде всего онкологических.

Лечение с применением методики созревания ооцитов *in vitro*, при которой извлечение множества незрелых ооцит-кумулюсных-комплексов и их созревание может быть достигнуто практически без стимуляции гонадотропинами, является более безопасным для пациентов с высоким овариальным резервом и гиперответом на овариальную стимуляцию при ЭКО. Отсутствие необходимости принимать препараты для овариальной стимуляции до забора яйцеклеток делает методику IVM не только более безопасной и быстрой, но и дешевой в сравнении с классическим ЭКО. Практические процедуры различаются в зависимости от лечебных центров и техник IVM.

К 2024 г. в мире насчитывается более 10 000 000 детей, рожденных в результате ЭКО. При этом из-за ограничения технологий количество детей, рожденных после использования IVM, исчисляется несколькими тысячами. Следует отметить, что вопрос созревания ооцита вне организма женщины пытаются решить с момента начала применения методики ЭКО. Получение первых удачных беременностей после IVM относится к началу 90-х гг. [10] Частота наступления клинической беременности при использовании процедуры IVM у пациенток молодого возраста достигает 35% и сравнима с таковой в стандартных программах ЭКО. Акушерские и перинатальные исходы IVM так же сравнимы с таковыми для циклов ЭКО/ИКСИ. Однако выборка для расчета, несомненно, недостаточна. Также нет достаточных доказательств, чтобы быть абсолютно уверенным в его безопасности, поскольку число рожденных детей очень мало, а те, кто родился, все еще очень молоды. Несомненно, необходимы долгосрочные наблюдения за состоянием детей, рожденных после лечения IVM, чтобы определить, существуют ли какие-либо отсроченные эффекты использования этого метода.

Постоянно идут работы по совершенствованию методики и технологий IVM. В декабре 2024 г. появилось сообщение о первом живорождении в Перу с использованием новой технологии, которая подразумевает использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для поддержки созревания ооцитов вне организма. Теперь биотехнологический стартап Gameto, базирующийся в Нью-Йорке, разработал новую технику Fertilo, чтобы преодолеть основные ограничения IVM [11].

«Мы рады отпраздновать рождение первого в мире ребенка, зачатого с помощью Fertilo. Эта веха знаменует собой поворотный момент в репродуктивной медицине, и первое применение технологии iPSC в ЭКО демонстрирует огромный потенциал нашей технологии», — заявила Дина Раденкович, генеральный директор и соучредитель компании Gameto. Технология iPSC (индуцированных плюрипотентных стволовых клеток) позволяет получать клетки непосредственно из тканей взрослого человека и использовать для дальнейшей работы, будь то разработка методов диагностики либо лечения.

Современные методы IVM для ЭКО в основном основаны на дополнении питательных сред клеточных культур факторами роста, малыми молекулами и гормонами. Известно, что все эти факторы влияют на созревание яйцеклеток. Однако качество яйцеклеток и эмбрионов в сравнении с классическим ЭКО остаются неудовлетворительными.

Метод Fertilo способствует созреванию незрелых яйцеклеток *in vitro*, дополняя традиционные питательные среды вспомогательными клетками яичников (OSC), полученными из стволовых клеток человека, тем самым имитируя развитие яйцеклетки *in vivo*. Публикуя свои выводы в виде препринта в bioRxiv, ученые показывают, что яйцеклетки, выращенные с использованием OSC-IVM, отображают экспрессию генов аналогично тому, что наблюдается во время развития яйцеклеток *in vivo*, с улучшенной скоростью формирования эмбрионов.

Прежде чем использовать Fertilo в лечении бесплодия у человека, исследователи провели исследование на мышах, опубликовав результаты в *Reproduction Biomedicine Online* [12]. Они продемонстрировали безопасность

добавления вспомогательных клеток яичника в среду IVM без каких-либо неблагоприятных последствий для развития эмбрионов или здоровья и фертильности потомства на протяжении поколений.

С помощью этих новых методов Fertilo может сократить количество инъекции в протоколе ЭКО до двух-трех до момента извлечения незрелых яйцеклеток, что сводит к минимуму риск синдрома гиперстимуляции яичников, связанного с высокими дозами гормонов. Затем яйцеклетки помещаются в чашку со средой, которая действует как синтетический яичник, для создания оптимальных условий для созревания. Это ограничивает продолжительность и количество инъекций почти на 80% и помогает смягчить их побочные эффекты.

«Использование Fertilo для уменьшения количества инъекций гормонов во время процесса ЭКО не только уменьшает дискомфорт, но также снижает стоимость и облегчает доступ к ЭКО для некоторых пациентов», — говорит доктор Брайан Левин, один из директоров клиники репродукции в Нью-Йорке.

«Fertilo может помочь снизить внутренние затраты на ЭКО, потому что пациент будет принимать лекарства всего пару дней», — подчеркивает он. «Если бы этот продукт мог помочь уменьшить количество визитов до 3–4, это могло бы стать решающим фактором между обеспечением доступа к медицинской помощи и ее отсутствием», — добавляет Левин, потому что это упростило бы

процедуру для тех пациентов, которым приходится ездить на прием издалека.

«Fertilo — это серьезное достижение для женщин, которые не могут или не хотят терпеть бремя традиционного протокола ЭКО, которое несет надежду и новые возможности более широкой популяции пациентов», — сказал доктор Луис Гусман, руководитель Pranor Labs, Перу, который курировал первый цикл ЭКО с использованием Fertilo, завершившийся живорождением.

В настоящее время имеет место около десяти других пролонгирующихся беременностей, в которых использовался Fertilo, в том числе одна пара близнецов. Клинические испытания технологии показали положительные результаты, и в настоящее время Fertilo одобрен регулирующими органами в шести странах. Он коммерчески доступен в Австралии, Мексике, Аргентине и Перу и в настоящее время готовится к выходу на рынок Японии и Парагвая, а также готовится к фазе 3 клинических испытаний в США.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Stavros S, Potiris A, Molopodi E, Mavrogianni D, Zikopoulos A, et al. Sperm DNA Fragmentation: Unraveling Its Imperative Impact on Male Infertility Based on Recent Evidence. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10167. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms251810167>
2. Wang Q, Gu X, Chen Y, Yu M, Peng L, Zhong S, Wang X, Lv J. The effect of sperm DNA fragmentation on in vitro fertilization outcomes of unexplained infertility. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100261. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100261>
3. Solanki M, Joseph T, Muthukumar K, Samuel P, Aleyamma TK, Kamath MS. Impact of sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent pregnancy loss: A cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024;50(9):1687–1696. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.16041>
4. Krog MC, Nielsen JR, Slot A, Hviid KV, Kolte AM, et al. Prospective reproductive outcomes according to sperm parameters, including DNA fragmentation, in recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(2):103773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103773>
5. Andrabi SW, Ara A, Saharan A, Jaffar M, Gugnani N, Esteves SC. Sperm DNA Fragmentation: causes, evaluation and management in male infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28(2):306–319. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230076>
6. Scime NV, Velez MP, Choi MY, Ray JG, Boblitz A, Brown HK. Association between infertility and incident onset of systemic autoimmune rheumatic disease after childbirth: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2025;40(1):157–166. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deae253>
7. Infertility linked to onset of systemic autoimmune rheumatic disease after childbirth. URL: <https://www.eshre.eu/Press-Room/Press-releases-2024/infertility-autoimmune>. 05.12.2024
8. Pendina AA, Krapivin MI, Chiryaeva OG, Petrova LI, Pashkova EP, et al. Chromosomal Abnormalities in Miscarriages and Maternal Age: New Insights from the Study of 7118 Cases. *Cells*. 2025;14(1):8. doi: <https://doi.org/10.3390/cells14010008>
9. Franasia JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: A review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*. 2014;101:656–66
10. Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril*. 1991;55(1):109–13. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54068-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54068-0)
11. York A. This Next Generation IVF Startup Facilitated The Birth Of A Baby For The First Time URL: <https://www.forbes.com/sites/alexeyork/2024/12/16/this-next-generation-ivf-startup-facilitated-the-birth-of-a-baby-for-the-first-time>. Дата публикации 16.12.2024
12. Marchante M, Barrachina F, Mestres E, Acacio M, Kathryn S Potts, et al. Ovarian support cell in vitro maturation (OSC-IVM) results in healthy murine live births with no evidence of reprotoxicology in a multigenerational study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2024;104695. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104695>

Рукопись получена: 10.02.2025. Одобрена к публикации: 10.02.2025. Опубликовано online: 31.03.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бармина Ирина Игоревна**, к.м.н. [Irina I. Barmina, PhD in Medical sciences]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8067-5740>; eLibrary SPIN: 6331-2217; e-mail: barmina.irina@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бармина И.И. Новости репродуктивной медицины. Дайджест публикаций, выпуск 6 // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №1. — С. 5-11. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12759>

TO CITE THIS ARTICLE:

Barmina II. Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 6. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(1):5-11. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12759>