

MAN INFERTILITY AND METHODS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

**Bekbosynova G.R.¹, Abishev A.S.², Mazaiya A.N.³, Otarbaev M.K.⁴, Saparbayev A.A.⁵ (Republic of Kazakhstan)
Email: Bekbosynova515@scientifictext.ru**

¹*Bekbossynova Gulmira Rysbekovna - Doctoral Student,
SOUTH KAZAKHSTAN STATE UNIVERSITY NAMED AFTER M. AUEZOV;*

²*Abishev Aslan Serikovich – Reproductologist;*

³*Mazaiya Alikhan Nuralalyuly - Master of Science, Embryologist,
LLP “ECOMED-SHYMKENT”,
SHYMKENT;*

⁴*Otarbaev Marat Kaldybaevich - PhD, Embryologist-Cytogenetics,
LLP “ECOMED”, ALMATY;*

⁵*Saparbayeva Almira Amangeldyevna - Candidate of biological sciences,
Associate Professor,
DEPARTMENT BIOTECHNOLOGY,
SOUTH KAZAKHSTAN STATE UNIVERSITY NAMED AFTER M. AUEZOV,
SHYMKENT,
REPUBLIC OF KAZAKHSTAN*

Abstract: *the frequency of infertile families ranges from 10 to 17% in different countries of the world. According to the WHO, 15% is the limit beyond which infertility becomes a social problem. Among the causes of male infertility are considered ejaculatory, sexual, anatomical changes in the structure of the genital organs, endocrine disorders, inflammatory processes, the immunological factor, various disorders of spermatogenesis, environmental factors, and much more. Today, male infertility accounts for up to 40% in the structure of the causes of infertile marriage, and it should be given as much attention as female. In the structure of infertile couples for 2017-2018 y. 55.9% secondary infertility predominates (primary infertility is 44.1%). But, despite this, the percentage of pregnancy in secondary infertility (35%) is higher than in primary - 22%. Statistical significant differences between the ICSI-IMSI and ICSI-PIXI methods were not detected, respectively, 29.5% and 29.1%.*

Keywords: *assisted reproductive technologies (ART), male infertility, in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection into the oocyte cytoplasm (ICSI).*

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ И МЕТОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Бекбосынова Г.Р.¹, Абишев А.С.², Мазауия А.Н.³, Отарбаев М.К.⁴, Сапарбаева А.А.⁵ (Республика Казахстан)

- ¹Бекбосынова Гульмира Рысбековна – докторант,
Южно-Казахстанский государственный университет им. М. Ауэзова;
- ²Абишев Аслан Серикович – врач-репродуктолог;
- ³Мазауия Алихан Нуралыулы – магистр естественных наук, эмбриолог,
ТОО «Экомед-Шымкент»,
г. Шымкент;
- ⁴Отарбаев Марат Калдыбаевич – PhD, эмбриолог-цитогенетик,
ТОО «Экомед», г. Алматы;
- ⁵Сапарбаева Альмира Амангельдыевна – кандидат биологических наук,
доцент,
кафедра биотехнологии,
Южно-Казахстанский государственный университет им. М. Ауэзова,
г. Шымкент,
Республика Казахстан

Аннотация: частота бесплодных браков колеблется от 10 до 17% в разных странах мира. По данным ВОЗ, 15% — это предел, за которым бесплодие становится социальной проблемой. В числе причин мужского бесплодия рассматриваются эякуляторные, сексуальные, анатомические изменения в строении половых органов, эндокринные расстройства, воспалительные процессы, иммунологический фактор, различные нарушения сперматогенеза, факторы внешней среды и многое другое. На сегодня в структуре причин бесплодного брака мужское бесплодие занимает до 40%, и ему должно быть уделено такое же пристальное внимание, как и женскому. В структуре бесплодного брака за 2017-2018 гг. преобладает вторичного бесплодие - 55,9%, (первичное бесплодие составляет 44,1%). Но, несмотря на это, процент наступления беременности у вторичного бесплодия (35%) выше, чем у первичного - 22%. Статистически значимых различий между методами ИКСИ-ИМСИ и ИКСИ-ПИКСИ не было выявлено, соответственно 29,5% и 29,1%.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), мужское бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ).

Актуальность темы

Бесплодие в браке – одна из наиболее важных и сложных медицинских, социально-демографических и экономических проблем. Частота бесплодных браков во многих странах мира колеблется: в Европе бесплодными являются около 10% супружеских пар, в США – 15%, в Канаде – 17%, в Казахстане - 15%. По данным ВОЗ, 15 % — это предел, за которым бесплодие становится социальной проблемой. Считается, что если при регулярной половой жизни без контрацепции беременность не

наступает в течение года, необходимо начинать обследование и, возможно, лечение супругов. Бесплодие как социальная проблема часто является причиной потери интереса к жизни, работе, развития тяжелых психосексуальных и эмоциональных расстройств [1, 2].

В большинстве случаев снижение фертильности обусловлено воздействием комплекса неблагоприятных факторов, таких как образ жизни, наличие вредных привычек, профессиональные и экологические факторы, а также высокий индекс распространенности воспалительных заболеваний органов малого таза, инфекций, передающихся половым путем и патологии репродуктивного тракта [3].

При женском бесплодии выделяют несколько форм: трубное, перитонеальное, трубно-перитонеальное, эндокринное, связанное с эндометриозом бесплодие, иммунологическое, психологическое и т.д. [4]. Сочетание у женщины нескольких причин бесплодия получило название «сочетанное бесплодие». Сочетанное бесплодие надо отличать от комбинированного, при котором и мужчина, и женщина имеют проблемы с репродуктивным здоровьем. Помимо этих форм выделяют еще такую форму, как идиопатическое бесплодие, или бесплодие неясного генеза, которое наблюдается среди абсолютно здоровых и хорошо совместимых супружеских пар.

На сегодня установлено, что причины мужского бесплодия так же, как и женского, очень разнообразны [5]. В числе причин мужского бесплодия рассматриваются эякуляторные, сексуальные, анатомические изменения в строении половых органов, эндокринные расстройства, воспалительные процессы, иммунологический фактор, различные нарушения сперматогенеза, факторы внешней среды и многое другое. На сегодня в структуре причин бесплодного брака мужское бесплодие занимает до 40 %, и ему должно быть уделено такое же пристальное внимание, как и женскому.

ВРТ — это комплекс методов преодоления бесплодия, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма [6, 7].

К ВРТ относятся: экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона (ПЭ) в полость матки [5], инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) [8], криоконсервация спермы, ооцитов, эмбрионов, ткани яичника, донорство спермы [9], ооцитов и эмбрионов, суррогатное материнство, предимплантационная генетическая диагностика, получение сперматозоидов для ИКСИ, искусственная инсеминация обогащенной спермой мужа (ИОСМ) или донора (ИОСД) [10, 12].

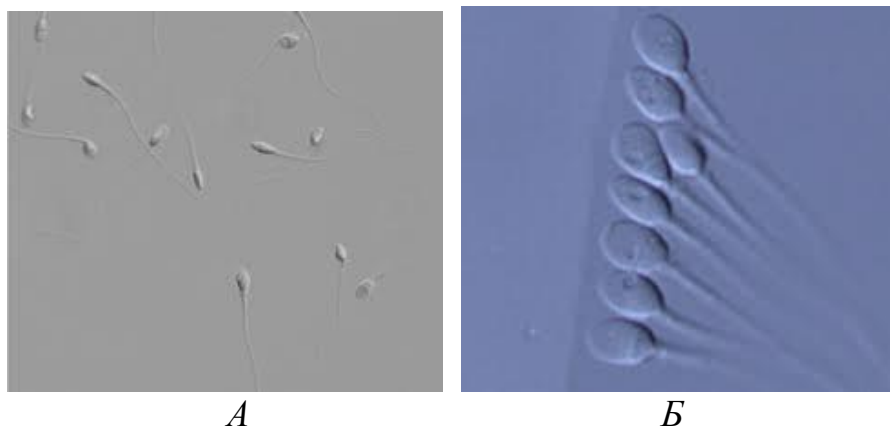
Отбор лучших сперматозоидов – важнейшая задача при искусственном оплодотворении, ведь от этого зависит правильное развитие эмбриона в будущем [9]. С этой целью были разработаны следующие методы селекции сперматозоидов:

- ПИКСИ;
- ИМСИ;

Метод ИМСИ был введен в клиническую практику сравнительно недавно (впервые представлен в 2001 году), этот высокотехнологичный и наукоемкий метод сегодня довольно широко используется в мировой практике, активно обсуждается в научной литературе и получает весьма обнадеживающие отзывы репродуктологов. Термин **ИМСИ** - транслитерация от английской аббревиатуры IMSI (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection), дословно название переводится как «интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида после селекции по морфологическим критериям».

С помощью метода ИМСИ отбор сперматозоидов становится максимально точным и эффективным. Специально оборудованный микроскоп при выполнении ИМСИ позволяет рассмотреть более тонкие детали морфологии сперматозоида, а значит с большей вероятностью выбрать сперматозоид высшего качества. Такая оценка проходит уже при гораздо большем увеличении, более 6600 раз [13].

Преимущество ИМСИ становится понятным, если сравнить изображения на рисунках 1А и 1В, показывающих, как выглядит сперматозоид при увеличении $\times 400$, которое используется для ИКСИ (А), и при увеличении $\times 6600$ раз, которого возможно достичь только при выполнении ИМСИ (В).



*Рис. 1. А – сперматозоиды при увеличении $\times 400$ для обычного ИКСИ;
Б- сперматозоиды при увеличении $\times 6000$ для ИКСИ-ИМСИ*

Название ПИКСИ происходит от английского physiologic ICSI, что в переводе значит физиологическое ИКСИ. Метод ПИКСИ основан на молекулярном анализе, позволяющем оценить не только морфологию, но и способность пройти природный барьер – оболочку яйцеклетки. Для этого сперматозоид должен обладать определенной степенью зрелости.

Отобранные таким способом сперматозоиды, по данным литературы, имеют высокую степень целостности ДНК и по своим характеристикам соответствуют именно тем сперматозоидам, которые были бы отобраны естественным образом при нормальном оплодотворении.

Внедрение в клиническую практику различных методов ВРТ позволило осуществить реализацию детородной функции при ранее неизлечимых формах бесплодия у супружеских пар.

Целью настоящей работы является дать сравнительную характеристику и показать результаты методов ИКСИ-ИМСИ и ИКСИ-ПИКСИ за 2017-2018гг в клинике «Экомед-Шымкент».

Материалы и методы.

В исследование включено 526 супружеских пар за период 2017-2018 гг: в 2017 г. было 272 супружеских пар с бесплодием, а в 2018 г. 254 пар. Участниками исследования были отобраны супружеские пары с мужским или женским бесплодием, супружеские пары с комбинированным бесплодием.

Все супружеские пары проходили лечение в специализированной клинике «Экомед-Шымкент» с использованием ВРТ. По показаниям применяли различные методы лечения. Некоторые пары имели по несколько попыток экстракорпорального оплодотворения или искусственной инсеминации, для анализа использованы результаты последнего протокола. Проведено одномоментное ретроспективное исследование.

Обработка эякулята для дальнейшего оплодотворения проходила в двухслойном градиента плотности (Origio) Supra Sperm 40% и 80% методом центрифугирования при 20 минутах 1500 мин/об. Выделенный осадок сперматозоидов промывали дважды со средой Sperm Preparation (Origio) и активную фракцию выделяли методом swim up. Полученный материал был использован для ИКСИ-ИМСИ или ИКСИ-ПИКСИ. Каждый протокол был обсужден с лечащим репродуктологом и для каждой супружеской пары был выбран необходимый метод оплодотворения.

Результаты исследования

Обследовано 526 супружеских пар с бесплодием за 2017-2018гг. Эти года мы раздели на 2 группы: первую группу составили пары за 2017г., а вторую группу за 2018г.

При сравнении двух групп супружеских пар с бесплодием, у которых в результате лечения с применением ВРТ статистически значимых различий по возрасту мужчин и женщин, продолжительности бесплодия в этих группах выявлено не было.

Средний возраст мужчин составил $36,9,0 \pm 7,1$ лет, средний возраст женщин – $32,7 \pm 5,4$ года. Продолжительность бесплодия – $6,6 \pm 4,4$ года (min – 1 год, max – 20 лет).

За 2017г. 272 супружеских пар прошли лечение бесплодия: метод ИКСИ-ИМСИ был проведен у 167 пар, что составило 61,4 %, метод ИКСИ-ПИКСИ прошли 105 пар (38,6%).

Бесплодие в браке может быть первичным, если беременности в нем никогда не было, и вторичным, если имела место хотя бы одна беременность (вне зависимости от ее исхода). Доля пациентов с первичным бесплодием за 2017 г. составила 39,3%, с вторичным – 60,7%.

А уже в 2018г. было обследование и прошли программу по лечению бесплодия 254 супружеских пар: метод ИКСИ-ИМСИ был проведен у 101 пар, что составило 39,8 %, метод ИКСИ-ПИКСИ прошли 153 пар (60,2%).

Доля пациентов с первичным бесплодием за 2018 г. составила 49,2% , с вторичным – 50,8%. В таблице 1 представлены использованные методы лечения в группах.

Таблица 1. Наступление беременности в зависимости от использованных методов ВРТ, %

Использованные методы	Группа I (2017 год, %)	Группа II (2018 год, %)
ИКСИ-ИМСИ	30,5	27,7
ИКСИ-ПИКСИ	29,5	28,8

Выявлено, что достоверно влияет на наступление беременности отсутствие в анамнезе у женщин воспалительных заболеваний органов малого таза. По нашим данным частота наступления беременности у пар с вторичным бесплодием была более выше, чем у пар с первичным бесплодием, если в первом составило 35%, то во второй 22%.

Обсуждение результатов

Современные методы вспомогательной репродукции помогают парам даже с тяжёлыми формами бесплодия, в том числе обусловленными генетическими факторами, в преодолении бесплодия. В настоящее время в арсенале специалистов имеются такие методы вспомогательной репродукции, как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ, ИМСИ, ПИКСИ), извлечение сперматозоида из яичка (TESE), преимплантационная генетическая диагностика (ПГД). Все они в совокупности с клинико-генетическим обследованием и медико-генетическим консультированием помогают решить проблему деторождения и снизить риск передачи потомству генетических нарушений.

В структуре бесплодного брака средний возраст мужчин составил $36,9,0 \pm 7,1$ лет, средний возраст женщин – $32,7 \pm 5,4$ года. Продолжительность бесплодия – $6,6 \pm 4,4$ года (min – 1 год, max – 20 лет). В

нашем исследовании за 2018г. сочетанное бесплодие встретилось в 5,2% случаев, изолированное мужское бесплодие – в 48% случаев, женское – 46,8%.

Доля пациентов с первичным бесплодием за 2017г. составила 39,3%, доля пациентов с вторичным бесплодием 60,7%, что сравнимо с данными исследованиями за 2018г., где первичное бесплодие у 49,2%, вторичное – 50,8% . Мы связываем это с увеличением числа мужского бесплодия, факторами является нарушение гормональной регуляции сперматогенеза, ключевую роль в котором играют мужские половые гормоны – андрогены. Они взаимодействуют со специфическими андрогеновыми рецепторами, определяя развитие мужских половых признаков и активируя сперматогенез.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности применения метода ЭКО при лечении бесплодия, обусловленного различными причинами. Эта эффективность сходна с достигаемой за рубежом и может зависеть от формы инфертильности, применяемой схемы индукции супероуляции, опыта работы специалистов и, по всей видимости, от других факторов.

По результатам полученных данных можно сделать следующие выводы: что мужское бесплодие с каждым годом возрастает, и методы, которые используются для преодоления мужского бесплодия имеют высокую эффективность. В структуре бесплодного брака за 2017-2018 гг. преобладает вторичного бесплодие 55,9%, (первичное бесплодие составляет 44,1%). Но, несмотря на это процент наступления беременности у вторичного бесплодия (35%) выше, чем у первичного- 22%. Статистический значимых различий между методами ИКСИ-ИМСИ и ИКСИ-ПИКСИ не было выявлено, соответственно 29,5% и 29,1%. Одним из необходимых условий для успешного осуществления программ оплодотворения *in vitro* является качество спермы, используемой для оплодотворения. Качество сперматозоидов влияет не только на процент наступления беременности, но также на вероятность ее вынашивания.

Конечно, число проведенных исследований в настоящей работе не может считаться вполне достаточным для получения окончательного и всеобъемлющего представления об особенностях методов оплодотворения и улучшения результативности. Необходимость проведения генетического скрининга инфертильных пациентов подтверждается известными исследованиями, свидетельствующими, что мужчины с тяжелыми формами нарушения сперматогенеза составляют группу высокого риска носительства в половых клетках различных генетических дефектов, которые могут передаваться потомству мужского пола, обуславливая у него в половозрелом возрасте аналогичную форму субфертильности или даже инфертильности.

Список литературы / References

1. Элдер К. Экстракорпоральное оплодотворение / Кэй Элдер, Брайан Дэйл; Пер. с англ. М.: МЕДпрессинформ, 2008. 304 с.
2. *Osmanagaoglu Kaan, Tournaye Herman, Camus Michel, Vandervorst Mark, Van Steirteghem Andre' and Devroey Paul*, 1999. Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients. *Human Reproduction*, 14, 2651–2655.
3. *Eskenazi B., Wyrobek A.J., Slotter E., Kidd S.A., Moore L., Young S. and Moore D.*, 2003. The association of age and semen quality in healthy men. *Human Reproduction*, 18, 447 – 454.
4. *Lintsen A.M.E., Pasker-de Jong P.C.M., de Boer E.J., Burger C.W., Jansen C.A.M., Braat D.D.M. and van Leeuwen F.E.*, 2005. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Human Reproduction*, 20, 1867–1875.
5. *Hardarson Thorir, Van Landuyt Lisbet and Jones Gayle*, 2012. The blastocyst. *Human Reproduction*, 27, i72 – i91.
6. *Papale Loredana, Fiorentino Agnese, Montag Markus and Tomasi Giovanna*, 2012. The zygote. *Human Reproduction*, 27, i22 – i49.
7. *Prados Fernando J., Debrock Sophie, Lemmen Josephine G. and Agerholm Inge*, 2012. The cleavage stage embryo. *Human Reproduction*, 27, i50 – i71.
8. *Rienzi Laura, Balaban Basak, Ebner Thomas and Mandelbaum Jacqueline*, 2012. The oocyte. *Human Reproduction*, 27, i2 – i21 .
9. *Балабан В. и соавт.* Клинические исходы интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, морфологически отобранных под большим увеличением: проспективное рандомизированное исследование. Проблемы репродукции, 5, Турция, 2012.
10. *Safran A., Reubinoff E., Porat-Katz A. & Lewin A.*, 1998. Assisted reproduction for the treatment of azoospermia. *Human Reproduction*, 13, 41-60.
11. *Van deb Berg M.*, 1998. In: (K. Elder & T. Elliott eds) The use of Epididyma and Testicular Sperm in IVF. World Wide Conferences on Reproduction Biology, Ladybrook Publishing, Australia.
12. *Cohen J., Alikani M., Garrisi J.G. & Willadsen S.*, 1998. Micromanipulation of human gametes and embryos: ooplasmic donation at fertilization. *Human Reproduction Update*. 4 (2). 95-96.
13. *Setti Amanda S., Braga Daniela P.A.F., Figueira Rita C.S., Assumpto Iaconelli Jr., Borges Dr.Edson*, 2014. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection results in improved clinical outcomes in couples with previous ICSI failures or male factor infertility: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 183, 2014. 96–103.

14. *Avalos-Durán Georgina, Cañedo-Del Ángel Ana María Emilia, Rivero-Murillo Juana, Guerrero Jaime Enoc Zambrano, Carballo-Mondragón Esperanza, Checa-Vizcaíno Miguel Ángel*, 2018. Physiological ICSI (PICSI) vs. conventional ICSI in couples with male factor: A systematic review. *JBRA Assisted Reproduction*, 2018; 22 (2):139-147.