

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ ВЫЯВЛЕНИЯ АНЕУПЛОИДИИ ЭМБРИОНОВ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ

М.К. Исмаилова¹, проф. Дж.Ф. Курбанова²

¹Центральная Клиника, г. Баку

²Научно-исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии, г. Баку, Азербайджан

Ключевые слова: мужское бесплодие, анеуплоидия, прерывание беременности, ЭКО, предимплантационная генетическая диагностика, FISH

В последние десятилетия отмечается тенденция возрастания мужского бесплодия. По различным статистическим данным в структуре бесплодного брака мужской фактор составляет уже 50-60% [1,2]. Анализ мировой литературы показал, что у мужчин с различными видами патозооспермии значительно увеличен риск анеуплоидии сперматозоидов, и следовательно анеуплоидии эмбрионов даже в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Наряду с этим, при изучении результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у мужчин с различными формами патозооспермии были обнаружены низкие показатели наступления беременности и более высокая частота репродуктивных потерь по сравнению с парами, в которых у мужчин были нормальные показатели спермограммы. Только широкое внедрение в практику предимплантационной генетической диагностики позволило проводить выбор генетически полноценных эмбрионов, что естественно приведет к увеличению частоты наступления беременности и рождению генетически здоровых детей в программах ВРТ [3-11]. Учитывая это, целью настоящего исследования явилось изучение частоты развития различных форм анеуплоидии эмбрионов в зависимости от видов патозооспермии мужчин в программе ВРТ.

Материал и методы

В исследование вошли 325 супружеских пар с мужским фактором бесплодия, обратившиеся в Центральную Клинику города Баку за период с 2008-го по 2020 годы для экстракорпорального оплодотворения. Все пациенты были разделены на 3 группы. Группу А составили 110 супружеских пар с патозооспермией у мужчин, которым было

произведено экстракорпоральное оплодотворение с предимплантационной генетической диагностикой (ПГД). В группу В были включены 110 супружеских пар с патозооспермией, которым ЭКО проводилась без ПГД (пациенты не дали согласия на ПГД). Группу С составили 105 супружеских пар с нормальными показателями спермограммы, которым проводилась ЭКО с ПГД по их собственному желанию. Все мужчины имели нормальный кариотип. Женщины имели нормальные данные УЗИ, ГСГ, гормональных и инфекционных анализов, а также имели нормальный набор хромосом.

Гиперстимуляция яичников проводилась по стандартному антагонист-протоколу со 2-3-го дня менструального цикла препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона в сочетании с препаратами человеческого менопаузального гормона. Ультразвуковой мониторинг роста фолликулов проводился трансвагинальным ультразвуковым исследованием 4-5 раз в течение стимуляции. При достижении максимального фолликула 14-15 мм вводился препарат антагониста гонадотропин – рилизинг гормона в дозе 0,25мг. Забор яйцеклеток проводили через 35-36 часов после введения триггера овуляции. Всем больным проводилась интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (метод ICSI). Оценка качества эмбрионов проводилась через 40-42 часа (2 сутки), 72-74 часа (3 сутки), 20 часов – 5 сутки после оплодотворения. Биопсия эмбрионов производилась на 3-й день после оплодотворения на стадии 6-10 бластомеров или бластоцисты (использовался лазерный аппарат). Для выявления числовых и структурных хромосомных нарушений применялся метод FISH (флуоресцентная гибридизация in situ). В этом методе

используются ДНК-зонды, которые представляют собой нуклеотидную последовательность ограниченного размера, комплементарную определенному участку ядерной ДНК. Зонд несет "метку", то есть содержит нуклеотид, связанный с флуороформом (молекулу, способную к флуоресценции). После процедуры гибридизации в случае образования гибридной молекулы ДНК-зонд и ДНК мишени на исследуемом цитогенетическом препарате можно наблюдать свечение специфических последовательностей ДНК на хромосомах или в ядрах при помощи флуоресцентного микроскопа.

Предимплантационная генетическая диагностика проводилась по хромосомам 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22 X,Y. Анеуплодия определялась как наличие менее или более 2-х копий исследуемых аутосом или отсутствие одной половой хромосомы. Эуплодия определялась как полный набор, гаплоидия – как одинарный набор и полиплодия – как тройной и более набор исследуемых хромосом. Комплексной патологией считалось наличие более 2-х из выше указанных нарушений. Сочетанная патология определялась при выявлении

трех и более хромосом с нормальным числом копий. На 4-5-й день проводился трансфер только нормальных, т.е. эуплоидных эмбрионов. Беременность определялась по данным ХГЧ в крови на 13-15-й день после переноса эмбрионов, и в дальнейшем по данным УЗИ при выявлении плодного яйца и сердцебиения эмбриона.

Статистическая обработка. Статистический анализ проводился в табличном процессоре MSEXCEL-2019 для альтернативных показателей – критерием Chi-square Pearson и вычислением OR с 95% CI, а для интенсивных показателей – критерием t-Стьюдента, с оценкой статистической значимости различий в сравниваемых группах.

Результаты собственных исследований. Возраст женщин, включенных в исследование, составил 21-43 года, возраст мужчин 27-52 года. Пары с дисфункцией щитовидной железы, сахарным диабетом, аутоиммунными заболеваниями, раком, дисфункцией яичников, курением или зависимостью были исключены из исследования.

Таблица 1.
Виды патозооспермии у исследуемых пациентов

Виды патозооспермии	Группа А n=110	Группа В n=110	χ^2	P
Олигозооспермия	11 10,0±2,9%	9 8,2±2,6%	0,220	0,639
Астенозооспермия	14 12,7±3,2%	12 10,9±3,0%	0,174	0,676
Олигоастенозооспермия	16 14,5±3,4%	21 19,1±3,7%	0,812	0,367
Тератозооспермия	32 29,1±4,3%	29 26,4±4,2%	0,204	0,651
Олигоастенотератозооспермия	37 33,6±4,5%	39 35,5±4,6%	0,080	0,777

Как видно из представленной таблицы 1, в распределении пациентов по группам, соблюдаются принципы рандомизации по основной патологии, т.е. показатели групп по частоте патозооспермии статистически не различаются. Частота анеуплоидии чаще встречается в группе больных

с тератозооспермией. Это прослеживается и в основной, и в контрольной группе.

Нами были изучены варианты соматической патологии у мужчин. Пациенты с дисфункцией щитовидной желез, сахарным диабетом были исключены из исследования.

Таблица 2.

Соматическая патология у мужчин, включенных в исследование

Соматическая патология	Группа А n=110	OR _с	OR _в	Группа В n=110	OR _с	Группа С n=105
		(95%CI) p _с	(95%CI) p _в		(95%CI) p _с	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	11 10,0±2,9%	2,22 (0,74-6,63) 0,152	1,42 (0,55-3,67) 0,473	8 7,3±2,5%	1,57 (0,50-4,96) 0,443	5 4,8±2,1%
Заболевания мочевыделительной системы	28 25,5±4,2%	1,09 (0,59-2,03) 0,780	0,91 (0,50-1,66) 0,760	30 27,3±4,2%	1,20 (0,65-2,22) 0,561	25 23,8±4,2%
Заболевания опорно-двигательного аппарата	5 4,5±2,0%	4,95 (0,57-43,12) 0,147	0,70 (0,22-2,28) 0,554	7 6,4±2,3%	7,07 (0,85-58,47) 0,070	1 1,0±0,9%
Заболевания нервной системы	17 15,5±3,4%	0,78 (0,38-1,58) 0,486	1,36 (0,63-2,96) 0,433	13 11,8±3,1%	0,57 (0,27-1,21) 0,145	20 19,0±3,8%

Здесь и далее в таблицах: статистическая значимость различий по отношению показателю: p_в – группы В; p_с – группы С. Как видно из табл.2, в исследуемых группах не выявлены статистически значимые различия в характере соматической патологии.

Также нами был изучен инфекционный статус мужчин.

Таблица 3.

Инфекционный статус исследуемых пациентов

Виды инфекции	Группа А n=110	OR _с	OR _в	Группа В n=110	OR _с	Группа С n=105
		(95%CI) p _с	(95%CI) p _в		(95%CI) p _с	
Уреаплазмоз	21 19,1±3,7%	0,62 (0,33-1,17) 0,141	0,68 (0,36-1,30) 0,245	27 24,5±4,1%	0,85 (0,46-1,57) 0,608	29 27,6±4,4%
Микоплазмоз	20 18,2±3,7%	1,01 (0,50-2,01) 0,987	0,84 (0,43-1,65) 0,609	22 20,0±3,8%	1,13 (0,57-2,24) 0,722	19 18,1±3,8%
Хламидиоз	15 13,6±3,3%	0,82 (0,39-1,73) 0,599	1,68 (0,70-4,04) 0,242	9 8,2±2,6%	0,46 (0,20-1,09) 0,077	17 16,2±3,6%
Гарднереллёз	27 24,5±4,1%	1,10 (0,59-2,06) 0,771	1,23 (0,65-2,33) 0,530	22 20,0±3,8%	0,84 (0,44-1,62) 0,610	24 22,9±4,1%
Трихомониаз	3 2,7±1,6%	2,92 (0,30-28,49) 0,357	2,92 (0,30-28,49) 0,357	1 0,9±0,9%	0,95 (0,06-15,45) 0,974	1 1,0±0,9%
Кандидоз	11 10,0±2,9%	1,19 (0,47-2,99) 0,719	0,79 (0,34-1,84) 0,580	13 11,8±3,1%	1,43 (0,58-3,50) 0,434	9 8,6±2,7%
Вирус папилломы человека	7 6,4±2,3%	2,31 (0,58-9,18) 0,234	1,72 (0,49-6,04) 0,400	4 3,6±1,8%	1,28 (0,28-5,87) 0,748	3 2,9±1,6%
Генитальный герпес	14 12,7±3,2%	2,92 (1,01-8,41) 0,048	7,51 (1,66-33,91) 0,009	2 1,8±1,3%	0,37 (0,07-1,95) 0,242	5 4,8±2,1%

Как видно из таблицы, в группе А частота генитального герпеса статистически значимо отличается от соответствующих показателей группы В – $OR_B = 7.51$; 95%CI: 1.66 – 33.91; $p = 0.009$ и группы С – $OR_C = 2.92$; 95%CI: 1.01 – 8.41; $p = 0.048$.

В результате проведённых работ нами были отобраны эмбрионы у исследуемых 215 пар

(группа А и группа С), 880 эмбрионов в группе А и 890 эмбрионов в группе С. Интерпретация результатов FISH проводилась путем оценки хромосомных строений эмбрионов в отношении числовых аномалий в 9-ти хромосомах-13,15,16,17,18, 21,22,X,Y.

Таблица 4.

Частота обнаруженных хромосомных аномалий в исследуемых группах

Патология	Группа А n=880	Группа С n=890	OR _C (95%CI) p _C	χ ²	P
Синдром Клайнфельтера (XXY)	5 0,6±0,3%	1 0,1±0,1%	5,08 (0,59-43,57) 0,138	1,539	0,215
Синдром Шершевского-Тернера (X0)	7 0,8±0,3%	3 0,3±0,2%	2,37 (0,61-9,20) 0,212	0,940	0,332
Синдром Дауна (Трисомия 21)	12 1,4±0,4%	7 0,8±0,3%	1,74 (0,68-4,45) 0,245	1,388	0,239
Синдром Патау (Трисомия 13)	6 0,7±0,3%	5 0,6±0,3%	1,22 (0,37-4,00) 0,748	0,103	0,748
Синдром Патау (Моносомия 13)	3 0,3±0,2%	3 0,3±0,2%	1,01 (0,20-55,02) 0,989	0,156	0,693
Синдром Эдвардса (Трисомия 18)	8 0,9±0,3%	3 0,3±0,2%	2,71 (0,72-10,26) 0,141	1,510	0,219
Синдром Эдвардса (Моносомия 18)	5 0,6±0,3%	1 0,1±0,1%	5,08 (0,59-43,57) 0,138	1,539	0,215
(Трисомия 15)	3 0,3±0,2%	–	–	–	–
(Моносомия 15)	4 0,5±0,2%	1 0,1±0,1%	4,06 (0,45-36,39) 0,211	0,825	0,364
(Трисомия 16)	6 0,7±0,3%	2 0,2±0,2%	3,05 (0,61-15,14) 0,173	1,164	0,281
(Моносомия 16)	4 0,5±0,2%	1 0,1±0,1%	4,06 (0,45-36,39) 0,211	0,825	0,364
(Трисомия 17)	3 0,3±0,2%	1 0,1±0,1%	3,04 (0,32-29,29) 0,336	0,262	0,609

(Моносомия 17)	3 0,3±0,2%	–	–	–	–
Синдром Джейкобса (Трисомия ХУУ)	4 0,5±0,2%	2 0,2±0,2%	2,03 (0,37-11,10) 0,415	0,179	0,672
(Трисомия 22)	8 0,9±0,3%	3 0,3±0,2%	2,71 (0,72-10,26) 0,141	1,510	0,219
(Моносомия 22)	7 0,8±0,3%	3 0,3±0,2%	2,37 (0,61-9,20) 0,212	0,940	0,332
Комплекс (Трисомия)	9 1,0±0,3%	4 0,4±0,2%	2,29 (0,70-7,46) 0,170	1,995	0,158
Комплекс Анеуплодия	12 1,4±0,4%	6 0,7±0,3%	2,04 (0,76-5,45) 0,157	2,090	0,148
Комплекс Моносомия	11 1,3±0,4%	6 0,7±0,3%	1,86 (0,69-5,07) 0,221	1,542	0,214
Всего	120 13,6±1,2%	52 5,8±0,8%	2,54 (1,81-3,57) < 0,001	30,635	<0,001

В ходе исследования нами также было изучено влияние возраста мужчин на частоту патологии эмбрионов, что показало прямую зависимость между ними.

Таблица 5.

Зависимость частоты патологии эмбрионов от возраста мужчин в исследуемых группах.
(показатели интенсивности)

Возраст мужчин	Частота патологии эмбрионов (кол-во выявленных патологических эмбрионов/ количество пациентов)		
	Группа А n=110	Группа С n=105	Pc
24-30 лет	12/30 0,40± 0,12	5/29 0,17±0,08	0,232
30-35 лет	25/28 0,89± 0,18	9/27 0,33 ±0,11	0,074
35-40 лет	38/32 1,19 ±0,19	15/31 0,48 ±0,12	0,031
Старше 40 лет	45/20 2,25± 0,34	23/18 1,28 ±0,27	0,063
Всего	120 / 110 1,09±0,10	52 / 105 0,50±0,07	< 0,001

Таблица 6.
Результаты ЭКО / ПГД в исследуемых группах.

Результаты ЭКО	Группа А n=110	OR _c	OR _b	Группа В n=110	OR _c	Группа С n=105
		(95%CI)	(95%CI)		(95%CI)	
		p _c	p _b		p _c	
Частота наступления беременности	52 47,3±4,8%	0,70 (0,41-1,20) 0,191	2,14 (1,22-3,75) 0,008	31 28,2±4,3%	0,31 (0,17-0,54) <0,001	59 56,2±4,8%
Частота отрицательного результата ЭКО	58 52,7±4,8%	1,43 (0,84-2,45) 0,191	0,37 (0,21-0,66) 0,001	79 71,8±4,3%	3,27 (1,85-5,76) <0,001	46 43,8±4,8%
Рождение здорового ребёнка	39 35,5±4,6%	0,56 (0,32-0,97) 0,038	4,69 (2,25-9,81) <0,001	11 10,0±2,9%	0,11 (0,05-0,24) <0,001	52 49,5±4,9%
Прерывание беременности (выкидыши, неразвивающиеся беременности)	13 11,8±3,1%	1,88 (0,72-4,90) 0,199	0,57 (0,27-1,21) 0,145	20 18,2±3,7%	3,11 (1,26-7,71) 0,014	7 6,7±2,4%

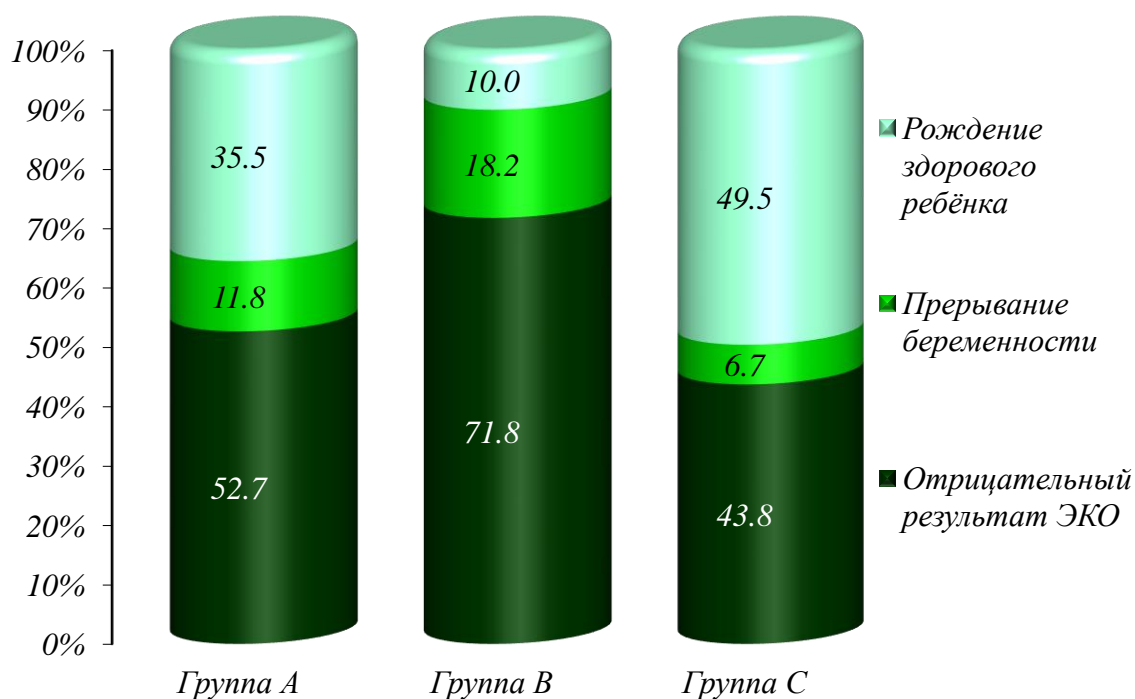


Рисунок. Сравнительный анализ результатов ЭКО в исследуемых группах А, В, С.

Обсуждение

Появление ИКСИ в сочетании с ПГД произвело революцию в лечении мужчин с сильно нарушенными параметрами спермы и повысило их шансы на достижение нормальной доношенной беременности [1]. Это связано с тем, что ИКСИ значительно снижает требования к качеству

спермы, подвижности и способности к оплодотворению, в то время как ПГД позволяет анализировать хромосомный набор эмбрионов бесплодных мужчин, позволяя переносить только хромосомно нормальные эмбрионы, что повышает вероятность успеха и устраняет потенциальные риски использования субоптимальных сперм для оплодотворения.

За последние два десятилетия методологии, используемые для анализа доимплантационных эмбрионов человека, претерпели революционные изменения. В некоторых из первых исследований, посвященных анализу доимплантационных эмбрионов человека, использовался анализ кариотипа, который, хотя и позволяет анализировать все хромосомы, требует делящихся клеток на стадии метафазы. Это серьезный недостаток, поскольку только 24–36% эмбрионов, проанализированных с помощью кариотипирования, продуцируют метафазы достаточного качества для точного анализа хромосом [2]. Другие недостатки включают то, что он способен анализировать только развивающиеся клетки, потому что арестованные клетки не производят метафазы и не могут быть проанализированы, и трудности с идентификацией отдельных хромосом, поскольку трудно получить оптимальное распределение хромосом и возможную потерю хромосом во время фиксации ядер [1].

Однако кариотипирование больше не используется для анализа хромосомных анеуплоидий в преимплантационных эмбрионах человека, а метод, который наиболее часто используется для анализа хромосомных анеуплоидий у человеческих преимплантационных эмбрионов - это флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). FISH обычно предпочитают, потому что он дает информацию о цитогенном статусе каждой клетки и может применяться к отдельным клеткам, позволяя анализировать количество хромосом как в метафазных, так и в интерфазных ядрах.

В настоящем исследовании мы обнаружили, что более низкие концентрации сперматозоидов, по-видимому, сопровождаются более высокими показателями патозооспермии. Это согласуется с данными Levronetal (2013), которые документально подтвердили, что тяжелая патозооспермия связана с более низкими концентрациями сперматозоидов вместе с олигоспермией. Более низкие концентрации сперматозоидов у пациентов с тяжелой патозооспермией были хорошо документированы результатами анализа различных стадий гаметогенеза, которые предположили, что контрольная точка пахитена I вызывает мейотическую остановку аномальных клеток, которые более распространены у пациентов с тяжелой патозооспермией, ведущей к олигоспермии или азооспермии [10]. Однако другие мейотические

исследования показали, что небольшое количество домейотических аномальных клеток может ускользать от контрольной точки пахитены, достигать мейоза и производить хромосомно-аномальные сперматозоиды, процент которых прямо пропорционален уровню патозооспермии.

Была выдвинута гипотеза, что разные типы эмбриональных аномалий человека могут иметь мейотическое или митотическое происхождение [4]. Мейотические аномалии до оплодотворения являются наиболее вероятным механизмом анеуплоидии, который универсален для всех клеток эмбриона. Это может происходить из-за нерасхождения целых хромосом во время мейоза I или II или преждевременного деления хромосомы на две сестринские хроматиды во время мейоза I с последующим их случайным разделением. Митотические нарушения могут возникать из-за отсутствия расхождения, эндоредупликации или запаздывания анафазы, которые чаще всего возникают во время первых трех делений после оплодотворения, которые контролируются центриолями сперматозоидов. Следовательно, целостность сперматозоидов явно необходима для нормального митотического деления и раннего развития эмбриона. Анеуплоидии могут возникать по разным механизмам, таким как преждевременное деление клеток, слияние клеток и разрыв хромосом. Было продемонстрировано, что трисомии и моносомии в основном имеют мейотическое происхождение. Половые хромосомы особенно подвержены мейотическому недифференцированию, который считается механизмом анеуплоидии сперматозоидов из-за их уникальной структуры, которая обеспечивает лишь несколько сайтов рекомбинации. Обычно аномальные клетки, страдающие от нерасхождения половых хромосом во время мейоза I или II, подвергаются полному или частичному аресту мейоза с помощью механизма контрольных точек пахитена. Иногда мутации одного или нескольких генов, участвующих в этих механизмах репарации ДНК, производят хромосомные аномальные клетки, которые избегают контрольной точки пахитены и приводят к образованию сперматозоидов с дисомией половых хромосом [5].

В настоящем исследовании общее количество обнаруженных хромосомных аномалий было значительно выше у эмбрионов группы Б (34,09%), чем у эмбрионов группы А (28,57%). Аномалия

возникает преимущественно также из-за митотических ошибок в первых нескольких делениях эмбриона после оплодотворения из-за аномального количества мужских центриолей или субоптимальной функции центриолей, которые значительно увеличиваются пропорционально уровню патозооспермии [9]. В таком случае первое митотическое веретено не сформируется должным образом, что приведет к нарушению цитокинеза, создавая две хромосомно-аномальные клетки [7]. Митотические ошибки также могут быть связаны со сниженной экспрессией определенных генов контрольных точек клеточного цикла во время раннего эмбрионального развития или менее функциональными механизмами контрольных точек клеточного цикла, которые могут приводить к ошибкам хромосомной сегрегации при

первых расщеплениях доимплантационных эмбрионов человека [6,8].

Результаты, полученные в настоящем исследовании показали, что пациенты с тяжелой патозооспермией, включенные в лечение методом ЭКО, могут иметь более высокий уровень анеуплоидий половых хромосом у эмбрионов, чем пациенты с умеренной патозооспермией. Пациентам с патозооспермией следует предлагать надлежащее и тщательное генетическое консультирование с акцентом на повышенный риск анеуплоидии половых хромосом у их потомков и важность ПГД для предотвращения этого потенциального риска. FISH-анализ - это быстрый, надежный и относительно дешевый метод оценки половых хромосомных аномалий у доимплантационных эмбрионов [11].

SUMMARY

Optimizing the results of male infertility treatment by detecting aneuploidy of embryos in in vitro fertilization

M.K. Ismailova¹, prof. J.F. Gurbanova²

¹Central Clinic, Baku, Azerbaijan

²Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

Keywords: male infertility, aneuploidy, abortion, IVF, preimplantation genetic diagnosis, FISH

In recent decades, there has been an increase in male infertility. According to various statistics, the male factor in the structure of infertile marriages is already 50-60%. An analysis of the world literature has shown that men with various types of pathozoospermia have a significantly increased risk of spermatozoa aneuploidy, and therefore embryonic aneuploidy, even in assisted reproductive technology (ART) programs. Along with this, when studying the results of in vitro fertilization (IVF) in men with various forms of pathozoospermia, low rates of pregnancy and a higher frequency of reproductive losses were found compared to couples in which men had normal spermograms. The study included 325 couples with male factor infertility who applied to the Central Clinic of Baku for the period from 2008 to 2020 for in vitro fertilization. All patients were divided into 3 groups. Group A consisted of 110 couples

XÜLASƏ

Ekstrakorporal mayalanma zamanı embrionların aneuploidiyası aşkar edilərək kişi sonsuzluğu müalicəsinin nəticələrinin optimallaşdırılması

M.K. İsmaylova¹, prof. J.F. Qurbanova²

¹Mərkəzi Klinika, Bakı, Azərbaycan

²Elmi Tədqiqat Məməliq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: kişi sonsuzluğu, aneuploidiya, abort, IVF, preimplantasiya genetik diaqnostika, FISH

Son onilliklərdə kişi sonsuzluğunda artım müşahidə olunur. Müxtəlif statistik məlumatlara görə, sonsuz nikahların strukturunda kişi faktoru artıq 50-60% təşkil edir. Dünya ədəbiyyatının təhlili göstərdi ki, müxtəlif növ patozospermiya olan kişilərdə hətta köməkçi reproduktiv texnologiya (ART) proqramlarında da spermatozoidlərin aneuploidiyası və buna görə də embrion aneuploidiyası riski əhəmiyyətli dərəcədə artır. Bununla yanaşı, patozospermiyanın müxtəlif formaları olan kişilərdə ekstrakorporal mayalanmanın (EKM) nəticələrini öyrənərkən, kişilərdə normal spermogramma olan cütlüklərlə müqayisədə hamiləliyin aşağı göstəriciləri və reproduktiv itkilərin daha çox olduğu aşkar edilmişdir. Araşdırmaya 2008-2020-ci illər ərzində Bakı şəhər Mərkəzi Klinikasına ekstrakorporal mayalanma üçün müraciət edən kişi faktoru sonsuzluğu olan 325 cütlük iştirak edib. Bütün xəstələr 3 qrupa bölündü.

with pazoospermia in men who underwent in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis (PGD). Group B included 110 pathozoospermic couples who underwent IVF without PGD (the patients did not consent to PGD). Group C consisted of 105 couples with normal sperm counts who underwent IVF with PGD at their own request. The results obtained in the present study showed that patients with severe pathozoospermia included in IVF treatment may have a higher level of sex chromosome aneuploidy in embryos than patients with moderate pathozoospermia. Proper and thorough genetic counseling should be offered to patients with pathozoospermia, emphasizing the increased risk of sex chromosome aneuploidy in their offspring and the importance of PGD in preventing this potential risk. FISH analysis is a fast, reliable and relatively inexpensive method for assessing sex chromosomal abnormalities in pre-implantation embryos.

A qrupu, preimplantasiya genetik diaqnostikasi (PGD) ilə ekstrakorporal mayalanmaya məruz qalan kişilərdə pazoospermiya olan 110 cütdən ibarət idi. B qrupuna PGD olmadan IVF keçirən 110 patozoospermik cüt daxil idi (xəstələr PGD-yə razılıq vermədilər). C qrupu, öz xahişi ilə PGD ilə IVF əməliyyatı keçirən, sperma sayı normal olan 105 cütdən ibarət idi. Bu tədqiqatda əldə edilən nəticələr göstərdi ki, IVF müalicəsinə daxil edilən ağır patozoospermiyası olan xəstələrdə orta dərəcədə patozoospermiya olan xəstələrə nisbətən embrionlarda cinsi xromosom aneuploidiyası daha yüksək səviyyədə ola bilər. Patozoospermiyası olan xəstələrə onların nəsillərində cinsi xromosomların aneuploidiyası riskinin artdığını və bu potensial riskin qarşısının alınmasında PGD-nin əhəmiyyətini vurğulayan düzgün və hərtərəfli genetik məsləhətlər verilməlidir. FISH analizi implantasiyadan əvvəlki embrionlarda cinsi xromosom anomaliyalarının qiymətləndirilməsi üçün sürətli, etibarlı və nisbətən sərfəli üsuldur.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersen C.Y., Andersen K.V. Improving the luteal phase after ovarian stimulation: reviewing new options. *Reprod. Biomed. Online.* 2014; 28(5):552-9.
2. Burnik Papler T., Vrtacnik Bokal E., Maver A., Lovrecic L. Specific gene expression differences in cumulus cells as potential biomarkers of pregnancy. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 30(4):426-33.
3. Elsayed G.M., El Assiouty L., El Sobky E.S. The importance of aneuploidy screening and prenatal diagnosis in the detection of numerical chromosomal abnormalities. *Springerplus.* 2013; 2:490.
4. Fu W., Lu J., Xu L., Zheng L., Zhang Y., Zhong Y. et al. Applied research of combined G-banding and array-CGH in the prenatal diagnosis of ultrasonographic abnormalities in fetuses. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2014; 31(6):737-42.
5. Gregg A.R., Gross S.J., Best R.G., Monaghan K.G., Bajaj K., Skotko B.G. et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet. Med.* 2013;15(5):395-8.
6. Leth-Moller K., Hammer Jagd S., Humaidan P. The luteal phase after GnRHa trigger-understanding an enigma. *Int.J. Fertil. Steril.* 2014; 28(3):227-34.
7. Neyt M., Huistaeri F., Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open.* 2014;4(11): e005922.
8. Ong F.S., Lin J.C., Das K., Grosu D.S., Fan J.B. Translational utility of next-generation sequencing. *Genomics.* 2013; 102(3):137-9.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil. Steril.* 2016; Sep 24.pii:S0015-0282(16)627-4. doi:10.1016 | j.fertnstert.2016.08.048.
10. Schatten H., Qing-Yuan Sun, Prather R. The impact of mitochondrial function-dysfunction on IVF and new treatment possibilities for infertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12: 111.
11. Schmutzler A.G., Acar-Perk B., Weimer J., Salmassi A., Sievers K., Tobler M. et al. Oocyte morphology on day 0 correlates with aneuploidy as detected by polar body biopsy and FISH. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289(2):445-50.