

Как размножается человек?

олликулогенез

Фолликул - «пузырек», в центре которого находится яйцеклетка, вокруг нее располагаются вспомогательные клетки (фолликулярные).

Все яйцеклетки закладываются во внутриутробном периоде (I-II триместр) и постепенно расходуется в течение жизни, не появляясь de novo.

Фолликулогенез

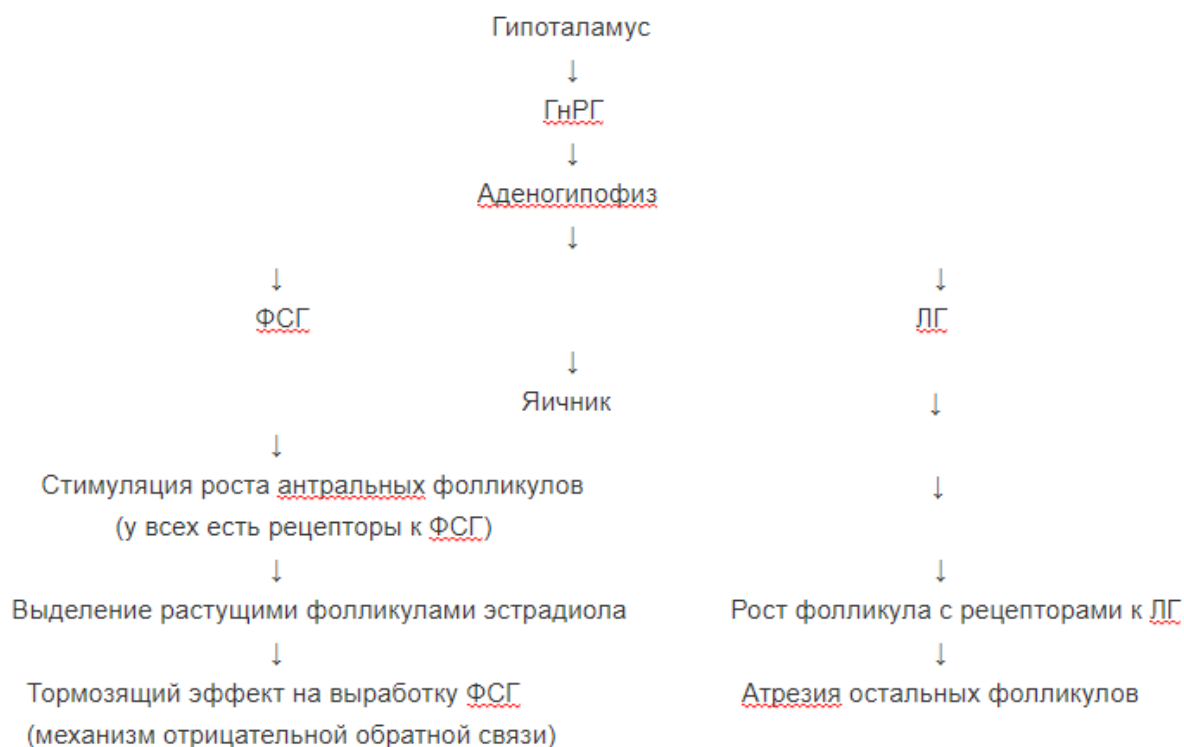
Фолликул	Размер	Регуляция
Покоящийся (примордиальный)	30 мкм	Инициация > 120 дней • Паракринная регуляция GDF9, BMP15 • Гонадотропин-независимо
Первичный (однослойный)	60 мкм	
Вторичный (многослойный, преантральный)	120 мкм	
	200 мкм	Базальный рост 65-85 дней • Гонадотропин-чувствительно (?)
Третичный (антральный)	2 мм	
Четвертичный (зрелый, доминантный, Граафов)	20 мм	Селекция и созревание ~14 дней • Регуляция ФСГ и ЛГ

Гормональный контроль гормонозависимого периода роста

Гормоны гипоталамуса:

- Стадины (тормозящий эффект на выработку гормонов гипофиза)
- Либерины (стимулирующий эффект на выработку гормонов гипофиза): гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)

В НОРМЕ



СТИМУЛЯЦИЯ СУПЕРОВУЛЯЦИИ

Как один из вариантов: женщине вводится препарат ФСГ (рекомбинантный или др.), что дает возможность продолжить рост остальным фолликулам несмотря на угнетение синтеза ФСГ гипофизом в ответ на вырабатываемый эстрадиол растущих фолликулов.

Овариальный резерв

Методы оценки овариального резерва:

- УЗИ
- Исследование Антимюллерова гормона (АМГ)

Исследование Wallace & Kilsey, 2010

В среднем во внутриутробном периоде у плода женского пола закладывается около 300 000 фолликулов.

К 13-и годам остается около 180 000 фолликулов, к 25-и годам – около 65 000, к 35-и – около 16 000.

Овариальный резерв:

- 15-50 фолликулов иницируется ежедневно;
- 15-50 ооцитов дегенерирует ежедневно;
- 300-500 ооцитов созревает за всю жизнь.

Гормональная стимуляция и контрацепция:

- Воздействие на период селекции фолликулов.
- Не влияет на инициацию и (почти не влияет) на базальный рост.
- Не влияет и не может влиять на фолликулярный резерв!

II. Сперматогенез

Сперматогенез происходит в извитых канальцах яичка с участием клеток Сертоли.

Сперматогоний → сперматоцит 1-го порядка → сперматоциты 2-го порядка → сперматиды → сперматозоиды.

III. Оплодотворение

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ В ПРИРОДЕ

- Оплодотворение происходит в маточной трубе.
- Чтобы достигнуть неоплодотворенной яйцеклетки сперматозоиды должны преодолеть, окружающие ее, вспомогательные клетки (кумулюс).
- В момент контакта с клетками кумулюса сперматозоиды выделяют гиалуронидазу – фермент, который растворяет полимер (гиалуронат), связывающий кумулюсные клетки между собой.
- Первые сперматозоиды, прокладывающие путь к яйцеклетке, обычно, погибают.
- Через проложенные каналы в кумулюсе доберется до цели и оплодотворит яйцеклетку лишь один сперматозоид, который первый проникнет через zona pellucida – гликопротеиновую оболочку вокруг плазматической мембраны яйцеклетки.

МЕТОДЫ ИСКУССТВЕННОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

1. «Стандартное ЭКО» - выделенную фракцию сперматозоидов помещают к яйцеклетке с окружающими ее кумулюсными клетками.
2. PZD – метод частичного рассечения zona pellucida.
3. SUZI - метод инъекции нескольких сперматозоидов в перивителиновое пространство.
4. **ICSI - инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.**

Усовершенствованные методы ICSI

IMSI (MSOME + ICSI) - инъекция морфологически отобранных сперматозоидов.

PICSI (HBA + ICSI) - инъекция «физиологически» отобранных сперматозоидов.

Ни один из вышеперечисленных методов не дал доказательных преимуществ перед ICSI.

IV. Эмбрион

Этапы:

- Зигота 0-30 ч.
- Дробление 30-90 ч.
- Морула 90-110 ч.
- Бластоциста 110-150 ч.

Имплантация происходит ~ на 7-е сутки.

Генетический анализ эмбрионов

ПГД – предимплантационная генетическая диагностика.

ПГД позволяет оценить хромосомный набор и наличие/отсутствие конкретных моногенных заболеваний при их подозрении у эмбриона до переноса и выбрать среди имеющихся эмбрионов генетически здорового.

Для ПГД можно взять биопсию:

- эмбриона в период дробления (полярные тельца, бластомеры, морула);
- трофобластодермы.

Наиболее информативный и менее инвазивный метод генетической диагностики эмбриона – **биопсия трофобластодермы**.

Трофобластодерма – внешний слой клеток бластоцисты, которые при хорошем исходе дадут эмбриональную часть плаценты.

Недостатки ПГД

- Невозможно знать – все ли клетки в эмбрионе одинаковые? (явления мозаицизма эмбриона ~5-10%)
- При проведении биопсии бластоцисты шансы на имплантацию почти не снижаются.
- Взятие биопсии у эмбриона 3-го дня существенно снижает вероятность имплантации.

ВОПРОСЫ

На этом этапе какие самые уязвимые дни от воздействия вредных факторов?

Чем дальше эмбрион развивается, тем менее он прихотлив. В нашей клинике наибольшее внимание мы уделяем яйцеклеткам, т.к. они очень чувствительны к температуре, содержанию газов в атмосфере и т.д. Вся суть клинической эмбриологии сводится к тому, чтобы ни яйцеклетки, ни эмбрионы, по возможности, воздействию никаких внешних факторов не подвергались. Для этого обеспечивается чистота окружающего воздуха и применяются чистые, проверенные, нетоксичные среды. При таких условиях эмбрионы развиваются так, как они могут; развиваться лучше своих возможностей мы заставить их не можем, но можем создать условия, чтобы не нарушить этот процесс.

Какие показания для проведения ПГД?

Прямые показания:

- носительство моногенных заболеваний или транслокаций у родителей;
- замершие беременности в анамнезе (особенно если известен кариотип абортусов и он аномальный).

Также показанием к ПГД является старший репродуктивный возраст женщины. При этом необходимо учитывать, что с возрастом не только повышается риск мутаций, но и ухудшается качество эмбрионов, поэтому перед проведением биопсии необходимо оценить – перенесет ли ее данный эмбрион или нет.

Как же сохранить овариальный резерв?

Овариальный резерв не сохранить.

В чем отличия ПГС от ПГД?

Отличия, в целом, только в терминологии.

- ПГД - предимплантационная генетическая диагностика (как правило, относится к случаям, когда есть что диагностировать – генетические заболевания и хромосомные мутации в анамнезе у родителей);
- ПГС – предимплантационный генетический скрининг (проверка на хромосомные аномалии у

эмбриона при наличии рисков (а не имеющихся заболеваний) со стороны родителей);

- Также есть обобщающий термин ПГТ – предимплантационное генетическое тестирование, которое делят на: ПГТ-А – анеуплоидии по хромосомам, ПГТ-Т – транслокации, ПГТ-М – моногенные.

Проводится ли ПГД в крио циклах?

Да. Как правило, когда мы говорим о ПГД в крио-цикле, мы имеем ввиду, что эмбрион культивировали, сделали биопсию, эмбрион заморозили, а отбиопсированный материал отправили генетикам. Но также нет проблем с тем, чтобы заморозить эмбрион, потом разморозить для взятия биопсии и снова заморозить.