

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОЙ АКТИВАЦИИ ООЦИТОВ ИОНОФОРАМИ КАЛЬЦИЯ В ПРОГРАММАХ ВРТ У ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ АНАМНЕЗОМ: ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ

Попова О.О.¹, Шурыгина О.В.¹, Юхимец С.Н.², Сараева Н.В.¹, Петрова А.А.¹, Минаева Т.В.¹, Шурыгин С.А.³

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ²Университет Святого Иосифа в Танзании, Дар-эс-Салам, Танзания, ³Медицинский университет «РЕАВИЗ», Самара, Россия, e-mail: vas1lev.anatomy@gmail.com

Для цитирования:

Попова О.О., Шурыгина О.В., Юхимец С.Н., Сараева Н.В., Петрова А.А., Минаева Т.В., Шурыгин С.А. Эффективность применения искусственной активации ооцитов ионофорами кальция в программах ВРТ у пациентов с неблагоприятным репродуктивным анамнезом: эмбриологические и клинические исходы. Морфологические ведомости. 2025; 33(4):991. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2025.33\(4\).991](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2025.33(4).991)

Резюме. Компетентность яйцеклетки является определяющей в успехе нормального оплодотворения и развития эмбриона. Однако, цитофизиологические характеристики ооцитов у женщин с бесплодием, отличаются. Низкое качество яйцеклеток может быть причиной отсутствия оплодотворения или остановки эмбрионов в развитии в условиях *in vitro*. Для преодоления недостаточной активации яйцеклеток у пациентов с неудачами оплодотворения и/или неудовлетворительным качеством эмбрионов в анамнезе предлагается проведение искусственной активации ооцитов с помощью ионофоров кальция (АОА от англ. artificial oocyte activation). Анализ эффективности использования данной технологии представляет собой интерес для специалистов фундаментальной медицины, а также клиник вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Цель исследования - оценить эффективность активации яйцеклеток ионофором Ca^{2+} на эмбриологическом этапе программ ВРТ у пациентов с предыдущими неудачными попытками лечения бесплодия. Материалы и методы. В рамках ретроспективного анализа были сопоставлены эмбриологические и клинические результаты у 35 пациентов, которым после оплодотворения была проведена АОА -группа исследования, и 61 пациентов контрольной группы. Результаты. Основные параметры: частота оплодотворения, частота дробления и частота дорастания до стадии бластоцисты не имели значимых отличий между группами исследования ($p > 0,05$). Существенное отличие отмечено только по среднему баллу эмбрионов на перенос (2.91 vs 3.85, $p = 0.008$). Показатели частоты наступления клинической беременности, подтвержденной УЗИ (ЧКБ) и имплантации (ЧИ) оставались сопоставимыми, однако, был выявлен клинически значимый тренд к снижению разницы между показателями беременности, установленной по определению положительного уровня ХГЧ и ЧКБ, а также повышению уровня ЧКБ в группе у пациентов, ооцитам которых была проведена АОА. Это может свидетельствовать о более высокой компетенции эмбрионов в данной группе. Искусственная активация ооцитов ионофорами кальция (АОА) позволяет улучшить их цитофизиологические характеристики и приводит к формированию качественных эмбрионов, способных к имплантации, у пациентов с предыдущими неудачными попытками лечения бесплодия. Для получения более достоверных выводов требуется накопление информации и проведение мультицентровых рандомизированных исследований.

Ключевые слова: ооцит, человек, ИКСИ, ионофоры кальция, ВРТ

Статья поступила в редакцию 20 ноября 2025
Статья принята к публикации 15 декабря 2025

EFFECTIVENESS OF CALCIUM IONOPHORE ARTIFICIAL OOCYTE ACTIVATION IN ART PROGRAMS FOR PATIENTS WITH ADVERSE REPRODUCTIVE HISTORY: EMBRYOLOGICAL AND CLINICAL OUTCOMES

Popova OO¹, Shurygina OV¹, Yukhimets SN², Saraeva NV¹, Petrova AA¹, Minaeva TV¹, Shurygin SA³

¹Samara State Medical University, Samara, Russia, ²Saint Joseph's University of Tanzania, Dar es Salaam, Tanzania, ³REAVIZ Medical University, Samara, Russia, e-mail: vas1lev.anatomy@gmail.com

For the citation:

Popova OO, Shurygina OV, Yukhimets SN, Saraeva NV, Petrova AA, Minaeva TV, Shurygin SA. Effectiveness of calcium ionophore artificial oocyte activation in art programs for patients with adverse reproductive history: embryological and clinical outcomes. Morphologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2025; 33(4):991. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2025.33\(4\).991](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2025.33(4).991)

Summary. Oocyte competence is a determinant of successful fertilization and embryo development. However, the cytophysiological characteristics of oocytes in infertile women differ. Poor oocyte quality may lead to fertilization failure or *in vitro* embryo developmental arrest. To overcome oocyte activation deficiency in patients with a history of fertilization failure and unsatisfactory embryo quality, artificial oocyte activation (AOA) using calcium ionophores has been proposed as a solution. The analysis of this technology's effectiveness is of interest to both fundamental medicine specialists and ART clinics. Objective: To evaluate the effectiveness of calcium ionophore-mediated oocyte activation at the embryological stage of assisted reproductive technology (ART) programs in patients with a complex reproductive history and previous unsuccessful infertility treatments. Materials and Methods. In a retrospective analysis, embryological and clinical outcomes were compared between 35 patients who underwent AOA after fertilization and 60 patients in the control group. Results. The main parameters – fertilization rate, cleavage rate, and blastocyst formation rate – were equivalent between the groups ($p > 0.05$). A significant difference was observed only in the mean embryo score at transfer (2.91 vs 3.85, $p = 0.008$). Clinical pregnancy rate confirmed by ultrasound (CPR), implantation rate (IR), and live birth rate remained comparable; however, a clinically significant trend toward a reduced difference between the biochemical and clinical pregnancy rates and an increase in CPR was observed in patients whose oocytes underwent AOA. These results may indicate greater embryo competence in this group. The data obtained indicate that embryological and clinical protocols are comparable in ART programs. At the same time, AOA is advisable for patients with an unfavorable reproductive history. To obtain more reliable conclusions, data accumulation and multicenter randomized studies are required.

Keywords: oocyte, human, ICSI, calcium ionophores, ART.

Article received 20 November 2025
Article accepted 15 December 2025

Введение. В последние десятилетия применение вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) стало мировым стандартом терапии бесплодия: ежегодно проводится более 2,5 миллионов циклов [1]. С развитием технологий всё большую популярность приобретают дополнительные процедуры, направленные на повышение эффективности эмбриологического этапа программ BPT. К числу наиболее востребованных вмешательств относятся видеомониторинг развития эмбрионов или time-lapse, вспомогательный хетчинг, использование среды, обогащенной гиалуроновой кислотой, PICSI или физиологическое ICSI (от англ. Intracytoplasmic Sperm Injection) - предварительный отбор сперматозоидов на основе взаимодействия рецепторов мембраны их головки с гиалуроновой кислотой, искусственная активация ооцитов ионофором Ca^{2+} (АОА) и др.

Тем не менее, результаты систематических обзоров показывают противоречивые результаты их эффективности [2]. Исключение может составлять комбинация ICSI и искусственной активации ооцитов, для которой ряд авторов отмечает достоверное увеличение вероятности оплодотворения и наступления беременности [3-7]. АОА с применением ионофоров Ca^{2+} представляет собой стратегию преодоления отсутствия оплодотворения или снижение его показателя, низкое качество эмбрионов в предыдущих программах. Причины данных проблем, как правило, связаны с отклонениями в гаметогенезе и образованием компетентных сперматозоидов и яйцеклеток. Это приводит к нарушению взаимодействия гамет в процессе оплодотворения и, как следствие, к нарушению формирования качественных эмбрионов. Мы предлагаем рассматривать распространенный в практической эмбриологии термин «качество эмбриона» как совокупность морфологических и цитофизиологических характеристик, позволяющих реализовать его способность к имплантации и дальнейшему развитию.

Метод искусственной активации ооцитов (АОА) целенаправленно воспроизводит ключевые этапы оплодотворения – завершение мейотического деления ооцита и кортикальную реакцию. Однако

динамика кальциевого сигнала при АОА отличается от естественной. Механизм действия заключается в следующем: ионофор в культуральной среде связывается с ионами кальция (Ca^{2+}). Образовавшийся комплекс проходит через клеточную мембрану ооцита, доставляя внутрь него Ca^{2+} . Этот искусственный приток кальция и служит триггером для запуска последующих процессов развития. Таким образом, АОА эффективно инициирует процесс оплодотворения, хотя и использует для этого упрощённую, по сравнению с природной, кальциевую сигнализацию.

В цитоплазме, где базальная концентрация свободного Ca^{2+} составляет ~100 нМ, происходит диссоциация комплекса с высвобождением ионов кальция. Важно отметить, что ионофор при этом рециркулирует к внешней поверхности мембраны, обеспечивая многократный транспортный цикл [5]. Данный процесс индуцирует резкий транзист (от англ. transient – временный, преходящий) внутриклеточного кальция (>1 мкМ), имитирующий начальную фазу физиологической кальциевой волны, инициируемой спермальным фактором PLC ζ (Phospholipase C zeta) при естественном оплодотворении. Возросшая концентрация цитоплазматического Ca^{2+} активирует каскад кальций-зависимых сигнальных путей внутри ооцита. Ключевым событием является конформационное изменение кальмодулина (CaM) при связывании с Ca^{2+} [10], что в свою очередь приводит к активации кальмодулин-зависимой киназы II (CaMKII) через фосфорилирование остатка Thr286 [11]. Активированная CaMKII инициирует фосфорилирование компонентов комплекса, стимулирующего анафазу (APC/C), запуская убиквитин-опосредованную протеасомальную деградацию циклина B1 – регуляторной субъединицы M-фазного стимулирующего фактора (MPF) [12]. Деградация циклина B1 приводит к инактивации MPF (комплекса Cyclin B1/CDK1), что снимает блок метафазы II мейоза.

Последующее завершение второго мейотического деления включает сегрегацию хроматид, экструзию второго полярного тельца и формирование женского

пронуклеуса посредством деконденсации хромосом и образования ядерной оболочки [13]. Параллельно кальциевый сигнал индуцирует экзоцитоз кортикальных гранул, чье содержимое (включая овотрансферазу и N-ацетилглюкозаминидазу) модифицирует гликопротеины блестящей оболочки (ZP2/ZP3), создавая биохимический барьер против полиспермии. Следует подчеркнуть, что в отличие от физиологических Ca^{2+} -осцилляций при оплодотворении (15-30 волн за 4-6 часов), ионофор индуцирует монофазный транзистент [8].

Для наглядности, исходя из изученного нами материала, предложена следующая блок-схема активации яйцеклеток ионофорами Ca^{2+} (рисунок 1).

Особое значение АОА приобретает при полной неудаче оплодотворения (от англ. Total Fertility Failure) – это полная неспособность любого из полученных зрелых ооцитов на стадии МП к оплодотворению в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку). В настоящее время одной из главных причин возникновения TFF считается недостаточная активация ооцитов, напрямую связанная с нарушением кальциевой сигнализации. После оплодотворения в яйцеклетках должны развиваться специфические осцилляции Ca^{2+} , критично важные для триггера активации; нарушение этих процессов может объяснять TFF [2].

Отдельные работы демонстрируют, что сперматозоиды, неспособные активировать яйцеклетку даже в условиях ИКСИ, частично или полностью лишены потенциала к запуску осцилляций Ca^{2+} , либо вызывают только редуцированные или аномальные амплитуды кальциевых колебаний [8,9].

Тем не менее, окончательный вопрос о влиянии АОА на частоту наступления беременности и рождение живого ребёнка остаётся нерешённым. Согласно части работ, эффективность метода проявляется в основном у пациентов со снижением способности к оплодотворению, а для других категорий статистически значимых различий не выявляется.

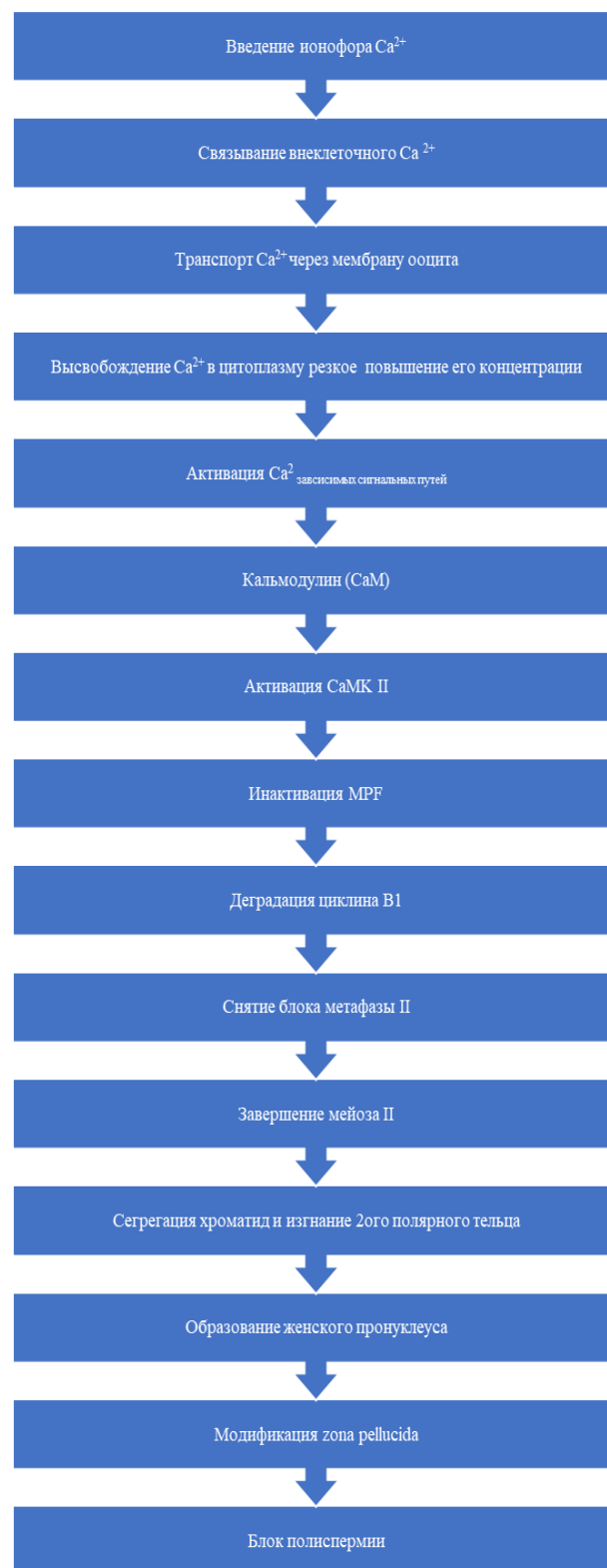


Рис. 1. Механизм искусственной активации яйцеклеток человека ионофорами Ca^{2+} (систематизация литературных данных)

Современные мета-анализы, тем не менее, отмечают: для пациентов с трудностями или невозможностью оплодотворения применение АОА может позитивно сказываться и на клинических перспекти-

вах беременности, и на её пролонгировании.

Однако следует отметить тот факт, что большинство работ по положительному влиянию АОА носили характер отдельных наблюдений и небольших серий [10,11]. В исследовании Яхьяровой М.П. была продемонстрирована эффективность применения ионофора Ca^{2+} для коррекции локализации пронуклеусов в ооцитах после ИКСИ у пациенток с недостаточной активацией и неудачными попытками оплодотворения в анамнезе [14]. Однако, систематический обзор Sfountouris et al. [16]. подчеркивает отсутствие убедительных доказательств эффективности АОА, а вопросы безопасности процедуры до сих пор не решены. В связи с этим, необходимо дальнейшее накопление данных.

Цель исследования: оценить эффективность активации яйцеклеток ионофором Ca^{2+} на эмбриологическом этапе программ ВРТ у пациентов с предыдущими неудачными попытками лечения бесплодия.

Материалы и методы исследования: Проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование на базе ЗАО Клинический госпиталь «Мать и дитя», г. Самара в период с января по декабрь 2024 года.

Критерии включения в исследование: возраст пациенток от 18 до 43 лет, использование спермы партнера (без применения донорских программ), а также наличие полных данных об исходе культивирования до 5-х суток.

Единицей наблюдения являлся цикл ИКСИ. Для исключения статистической зависимости данных, в случаях повторных обращений одной и той же пациентки, в анализ включался только первый цикл, проведенный в указанный период времени.

На основании применяемой технологии оплодотворения были сформированы две группы: группа исследования (Группа I, n=35) - циклы с применением метода искусственной активации ооцитов (АОА) ионофором кальция после ИКСИ по медицинским показаниям (низкий процент оплодотворения в анамнезе) и

контрольная группа (Группа II, n=61): циклы со стандартной процедурой ИКСИ без применения активации, соответствующие критериям включения.

Исследование было одобрено локальным Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете протокол №240 от 19 ноября 2021 года.

Для подготовки клеток и проведения процедуры ИКСИ были использованы среды производства Vitrolife (Sweden). Клетки получали путем трансвагинальной аспирации фолликулов через 36-37 часов после назначения триггера овуляции. Сбор ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) проводили в стерильных условиях ламинарного потока воздуха при соблюдении соответствующего температурного режима (+37°C). ОКК идентифицировали под контролем стереомикроскопа (Nikon, SMZ18 Япония), помещали в среду для сбора ооцитов Gmops plus (Vitrolife, Sweden). После отмывки от фолликулярной жидкости и крови в буферном растворе, ОКК выдерживали 2-3 часа в культуральной среде IVF plus (Vitrolife, Sweden) при концентрации 6% CO_2 , 5% O_2 и температуре +37°C до момента денудации. После окончания предварительной инкубации проводили денудирование ооцитов (механическое и энзимное удаление клеток кумулюса). Сначала ооцит-кумулюсные комплексы помещали на 20-30 секунд в раствор гиалуронидазы (Vitrolife, Sweden), затем отмывали от фермента в буферной среде механическим путем. Для предотвращения повреждения яйцеклетки использовались пипетки с соответствующим размером просвета ($d=175 \text{ мкм}$), избегая слишком энергичного пипетирования. После денудации, ооциты тщательно промывали в буферном растворе Gmops plus, чтобы удалить остатки гиалуронидазы. Оценка степени зрелости ооцитов фиксировалась в эмбриологическом протоколе. Процедура ИКСИ производилась только ооцитам на стадии МII, через 20-30 минут после денудации. В качестве среды для проведения процедуры ИКСИ использовали Gmops plus (Vitrolife, Sweden). Для оплодотворения использовали морфологически нор-

мальные сперматозоиды. Инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита производилась стандартным способом. Чашки с каплями среды, содержащей ионофор Ca^{2+} за 2-3 часа до начала процедуры ИКСИ помещались в инкубатор для уравновешивания при концентрации CO_2 в атмосфере 6%. Непосредственно после завершения процедуры ИКСИ, клетки выдерживали в среде с добавлением ионофора Ca^{2+} [calcium ionophore A23187, Sigma] при концентрации CO_2 6%, O_2 5% и температуре + 37°C на протяжении 8-10 минут в соответствии с рекомендациями завода производителя. Для приготовления базового раствора 5 мг ионофора Ca^{2+} разводили в 1250 мкл DMS (Sigma). Приготовленный базовый раствор аликвотировали по 25 мкл в пробирки Эппендорфа и хранили в морозильной камере при -200C. Для достижения рабочей концентрации раствора к 25 мкл базового раствора добавляли 475 мкл буферного раствора. Для достижения разведения X40 и необходимой концентрации 10mM к 25 мкл подготовленного раствора добавляли 975 мкл культуральной среды. По окончании инкубирования клетки тщательно промывали и переносили в капли со свежей средой GTL (Vitrolife, Sweden) O_2 5% и температуре +370C C. Через 16-18 часов проводили оценку оплодотворения.

Для оценки качества развивающихся эмбрионов была использована собственная балльная система, основанная на критерии оценки бластоцист по D.K. Gardner et al. (1999), модифицированная с учетом дополнительных морфологических критериев (таблица 1) [17,18].

Таблица 1. Система оценки качества эмбрионов 5-6-х суток развития

Оценка качества эмбриона	Морфологическая характеристика эмбриона
Эмбрион отличного качества	Бластоциста категории AA, AB, BA 3,4,5,6 степени экспансии, с фрагментацией 0-10%, без вакуолей, фрагментации и атрезивных клеток

Эмбрион хорошего качества	Бластоциста категории BB, CA, AC, 3,4,5,6 степени экспансии, ранняя бластоциста, начало кавитации с фрагментацией (0-10%), с единичными вакуолями в ТБ или ВКМ, единичными атрезивными клетками
Эмбрион удовлетворительного качества	Бластоциста категории BC, CB, CC, 3,4,5,6 степени экспансии, ранняя бластоциста, начало кавитации с множественными вакуолями в ТБ/ВКМ или фрагментацией (более 25%), с атрезивными клетками (более 25%), наличие аномалий формы.
Эмбрион посредственного качества	Бластоциста категории CC, ранняя бластоциста, морула, начало кавитации с множественными вакуолями в ТБ/ВКМ или фрагментацией (более 50%), с атрезивными клетками (более 50%), наличие аномалий формы.
Эмбрион, остановившийся в развитии	Эмбрион с признаками тотальной атрезии, без прогрессивных морфологических изменений в развитии

Для оценки эффективности эмбриологического и клинического этапов были использованы стандартные критерии в соответствии с рекомендациями The Vienna Consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators 2017 год [19].

В исследовании использовались описательные статистические показатели, такие как среднее значение, медиана, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал для среднего, а также межквартильный размах. Для сравнения двух групп применялись различные статистические методы в зависимости от типа данных. Для параметрических переменных использовался независимый t-критерий Стьюдента. В случае непараметрических показателей использовался критерий Манна-Уитни. Фактор Байеса использо-

вался для обоих типов данных. Для количественных непараметрических данных также применялись тесты для сравнения долей, в частности z-тест для пропорций с поправкой на непрерывность, что позволяет оценить различия в частотных данных между группами.

Результаты и обсуждение. Группы исследования и контроля были сопоставимы по основным демографическим и анамнестическим характеристикам: средний возраст женщин и среднее число предшествующих попыток лечения бесплодия методами ВРТ статистически не различались между группами (таблица 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных групп исследования и контроля

Показатель	Группа исследования	Группа контроля
Ср. количество попыток	2,6	2,4
Ср. возраст (лет)	33,97 ± 4,37	34,51 ± 4,68
Ср продолжительность бесплодия (лет)	7,86 ± 4,00	5,90 ± 4,28
Количество полученных ооцитов	6,1	5,9
Количество МП ооцитов	4,5	4,6

Однако, обращает на себя внимание показатель продолжительности бесплодия. В группе исследования средняя продолжительность бесплодия выше. Статистический анализ продемонстрировал существенные различия в медианной длительности бесплодия между группами. Так, в группе контроля медианная длительность бесплодия составила 4,0 года [межквартильный размах (IQR): 2,0–7,0], в то время как в основной группе этот показатель был достоверно выше – 7,5 года (IQR: 4,0–10,0; $p < 0,001$ по U-критерию Манна-Уитни).

Распределение длительности бесплодия в группе контроля было правосторонним. Большинство пациенток (65,0%, $n=41$) имели историю бесплодия продолжительностью ≤ 5 лет. Случаи с

длительностью ≥ 12 лет были редки (6,4%, $n=4$). Группа контроля репрезентирует когорту пациенток, которые в среднем обратились за помощью на более ранних сроках наступления бесплодия по сравнению с группой исследования. Учет этого значимого различия является критически важным для последующего сравнительного анализа исходов лечения между группами.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что по большинству ключевых эмбриологических и клинических параметров существенных различий между группой исследования ($N=35$) и группой контроля ($N=61$) не выявлено (таблица 3). Доля зрелых ооцитов, частота оплодотворения, дробления и дорастания до бластоцисты – значимо не отличались между группами ($p > 0.05$). Однако, средний балл эмбрионов на перенос составил $2,91 \pm 2,09$ (95% ДИ: 2.23–3.60) в исследуемой группе и $3,98 \pm 1,41$ (95% ДИ: 3.50–4.20) в контрольной группе (рисунок 2); при этом единственно статистически значимое различие было отмечено именно по этому показателю (t-критерий Стьюдента: $p = 0.008$). Клинические исходы также были сопоставимы. Частота биохимической беременности (ХГЧ+) составила 40% в исследуемой группе против 41,1% в контрольной; частота клинической беременности (визуализация плодного яйца на УЗИ) – 36,0% против 30,4%; частота имплантации – 27,3% против 23,8%. Для всех этих показателей статистические тесты также не выявили значимых различий: все p -value существенно превышают порог 0.05, доверительные интервалы среднего значения пересекаются. Это свидетельствует об отсутствии значимых различий в эффективности обеих применённых стратегий ведения пациентов. Тем не менее, позитивные тенденции при использовании АОА, которые требуют накопления данных, все же обнаружены.

Последовательное повышение ключевых показателей в группе исследования (формирование бластоцист +1.7%, ЧКБ +5.6%, ЧИ +3.5%) показывает биологически значимый тренд. Различия $\geq 5\%$ по ЧКБ считаются клинически важными (рисунок 2).

Разница между показателями положительного ХГЧ и ЧНБ в группе, где ооцитам была проведена АОА (4% vs 10.7% в контроле) указывает на снижение частоты биохимических беременностей

(OR 0.37, 95% CI 0.16-0.85 в косвенном расчете). Это свидетельствует о более высоком потенциале эмбрионов к имплантации и снижении ранних репродуктивных потерь (рисунок 3).

Сравнение среднего балла качества эмбрионов на перенос

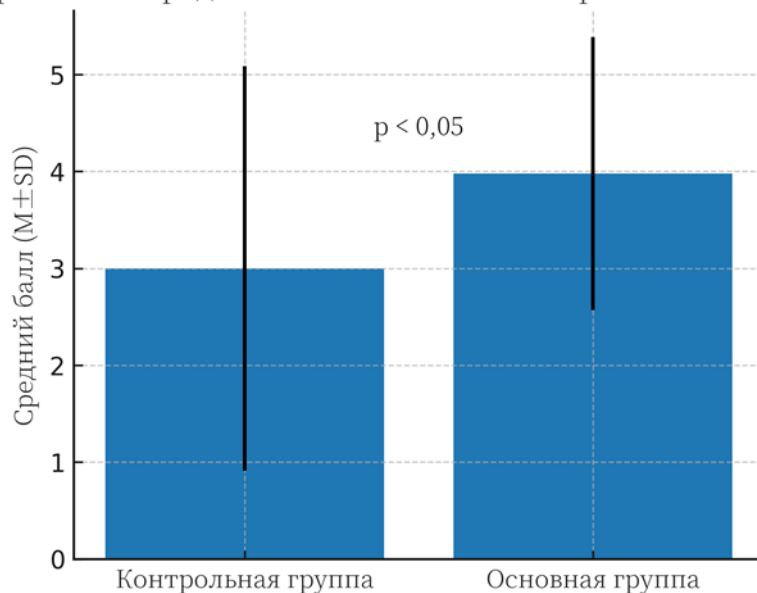


Рисунок 2. Сравнение среднего балла качества эмбрионов на перенос в группах сравнения (M ± SD).

Примечание: различия статистически значимы ($p < 0,05$).

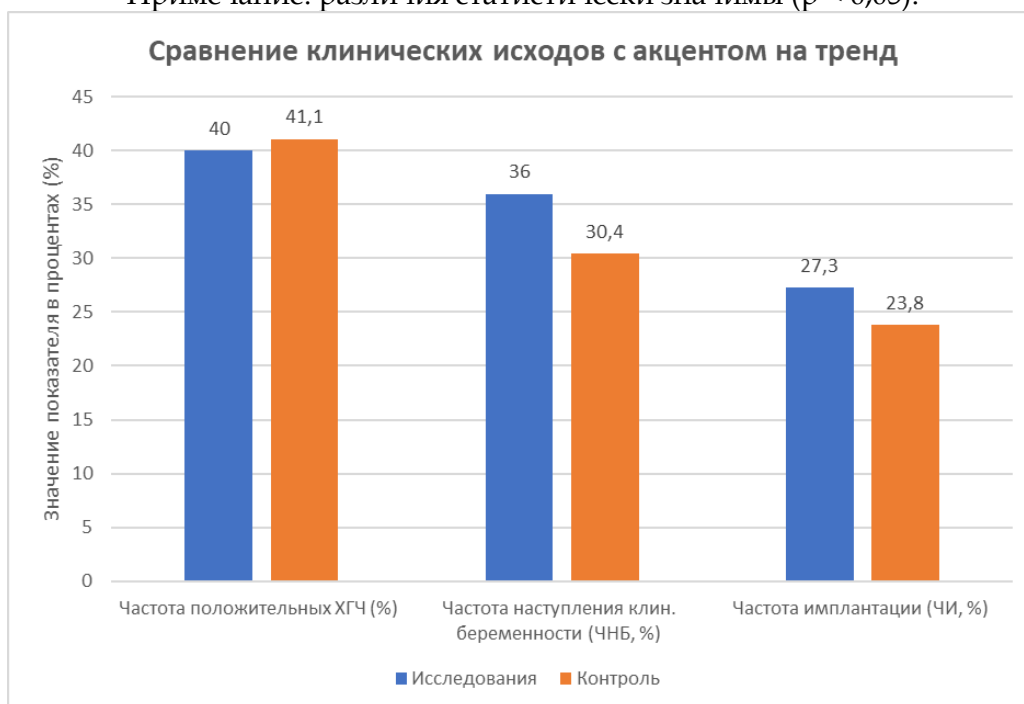


Рисунок 3. Сравнение клинических исходов с акцентом на тренд

Таблица 3. Сравнительная характеристика эмбриологических и клинических показателей

Показатель	Группа	N	Медиана	Среднее \pm SD	95% ДИ Среднего	25-й перц.	75-й перц.	IQR	p-value
Доля МП ооцитов при ИКСИ (%)	исследования	35	83,33	78,85 \pm 20,97	72,17 – 85,53	66,67	100,00	33,33	0,567
	контроль	61	83,33	81,21 \pm 20,39	76,25 – 86,17	66,67	100,00	33,33	
Доля оплодотворения (%)	исследования	35	100,00	85,74 \pm 19,78	78,87 – 92,61	76,39	100,00	23,61	0,479
	контроль	61	87,50	82,67 \pm 20,15	77,35 – 87,99	75,00	100,00	25,00	
Доля дробления (%)	исследования	35	100,00	95,70 \pm 7,87	92,68 – 98,73	100,00	100,00	0,00	0,968
	контроль	61	100,00	95,59 \pm 7,81	91,59 – 99,59	100,00	100,00	0,00	
Доля дорастания до бластоцисты (%)	исследования	35	50,00	43,59 \pm 30,93	32,10 – 55,07	17,14	66,67	49,52	0,827
Доля дорастания до бластоцисты (%)	контроль	61	40,00	41,92 \pm 38,23	32,34 – 51,50	0,00	75,00	75,00	
Средний балл эмбриона на перенос (ПЭ)	исследования	35	3,50	2,91 \pm 2,34	2,23 – 3,60	0,00	4,75	4,75	0,008

	Контроль	61	4,00	$3,85 \pm 1,01$	3,50 – 4,20	3,00	5,00	2,00	
Частота положительных ХГЧ (%)	исследования	35	40,0	$40,0 \pm 8,4$	23,9 – 54,9	40,0	40,0	0,0	0,500
	контроль	61	41,1	$41,1 \pm 6,6$	28,3 – 53,9	41,1	41,1	0,0	
Частота наступления клин. беременности (ЧКБ, %)	исследования	35	36,0	$36,0 \pm 9,8$	23,9 – 57,1	36,0	36,0	0,0	0,200
	контроль	61	30,4	$30,4 \pm 8,1$	16,8 – 49,4	30,4	30,4	0,0	
Частота имплантации (ЧИ, %)	исследования	35	27,3	$27,3 \pm 7,6$	16,8 – 47,2	27,3	27,3	0,0	0,300
	контроль	61	23,8	$23,8 \pm 5,7$	12,0 – 35,6	23,8	23,8	0,0	

Полученные данные, несмотря на ограниченный объем выборки, выявляют клинически значимую тенденцию к улучшению репродуктивных исходов в группе АОА. Ключевые индикаторы эффективности программ ВРТ, а именно уменьшение дельты между ХГЧ и ЧКБ, рост ЧИ – свидетельствуют о повышении качества эмбрионов. Вероятнее всего, это является следствием вклада искусственной активации ооцитов, как биологического механизма, направленного на коррекцию сигнальных дефектов. Полученные результаты демонстрируют целесообразность АОА в селективных когортах (повторные неудачи ВРТ) и необходимость дальнейших проспективных исследований с увеличенной выборкой.

Искусственная активация ооцитов с использованием ионофоров Ca^{2+} обеспе-

чивает приток ионов Са в цитоплазму ооцита. Это может приводить к инициации процессов экзоцитоза кортикальных гранул, окончанию мейоза и запуску молекулярных каскадов дальнейшего оплодотворения. Искусственная активация ооцитов компенсирует дефекты кальциевой сигнализации и позволяет избежать полной неудачи оплодотворения (TFF). На молекулярном уровне преимущество АОА заключается во включении сигнальных путей, ответственных за завершение второго мейотического деления, экспрессии ранних инициационных генов эмбриона, а также за структурную реорганизацию пронуклеусов. Она может восполнить недостаточную мобилизацию кальция и вызвать активацию кальций-зависимых ферментов, в том числе кальмодулин-киназ, необходимых для формирования и разви-

тия эмбриона в случаях, когда естественные механизмы нарушены. Тем не менее, искусственная активация не полностью имитирует природный паттерн повторяющихся быстрых кальциевых осцилляций, что может иметь значение для точности регуляции экспрессии ряда генов или процессов компартиментализации в ооплазме. Однако, в строго определённых патологических сценариях её применение позволяет достичь наступления оплодотворения и ранних стадий эмбриогенеза, что не было бы возможно исключительно при физиологической кальциевой сигнализации.

Развитие специальных дополнительных технологий (от англ. add-on) в ВРТ предопределено высоким спросом как со стороны пациентов, так и медицинских специалистов, которые стремятся повысить успех программ лечения бесплодия. Несмотря на это, внедрение инноваций должно базироваться на принципах безопасности, доказательности и рационального распределения ресурсов. Применение большинства специальных техник характеризуется слабой клинически доказанной базой. Тем не менее, выявление положительных тенденций предполагает использование искусственной активации ооцитов в индивидуальных случаях. Накопление данных и их анализ является

важнейшей задачей для всех специалистов в области медицины.

Заключение. Несмотря на то, что исследования области БСО проводятся с начала первой половины прошлого века, интерес исследователей к анатомии этой области не снижается, в связи со сложностью ее строения и большой клинической значимостью.

Персонализированный подход в медицине диктует необходимость рассмотрения изменчивости различных областей с учетом индивидуальных особенностей организма. Анализ литературы показал, что изучение вариантной анатомии БСО в большинстве случаев проводится лишь с учетом пола, однако до сих пор не определены конкретные параметры таза, коррелирующие с параметрами данного отверстия. Исследования об организации данной области с учетом возрастных, этнических и антропометрических показателей немногочисленны или отсутствуют вообще. Решение данных вопросов требует дальнейших исследований, а определение эталонных морфометрических характеристик БСО будет актуально для широкого круга специалистов: неврологов, хирургов, рентгенологов с позиции совершенствования диагностики и улучшения результатов лечения.

Литература

References

1. Smeenk J, Wyns C, Kupka M, et al. V Goossens ART in Europe, 2020: results generated from European registries by ESHRE. European IVF Monitoring Consortium (EIM for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Human Reproduction, submitted June 2025
2. The efficacy of add ons: selected IVF “add on” procedures and future directions Haley N. Glatthorn1 · Alan Decherney2 Received: 5 November 2021. Accepted: 19 January 2022 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022
3. Vanden Meerschaut F, Nikiforaki D, De Roo C, et al. Assisted oocyte activation following ICSI fertilization failure. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(6):621-631
4. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2018. *Hum Reprod*. 2023;38(2):164-179
5. Kashir J, Ganesh D, Jones C, et al. Oocyte activation deficiency and assisted oocyte activation: mechanisms, obstacles and prospects for clinical application // *Hum. Reprod. Open*. 2022;2022(2):hoac003
6. Ruan JL, Liang SS, Pan JP, et al. Artificial oocyte activation with Ca2+ ionophore improves reproductive outcomes in patients with fertilization failure and poor embryo development in previous ICSI cycles. *Front. Endocrinol*. 2023;14:1244507
7. Çağlar Aytac P, Bulgan Kilicdag E, Haydardedeoglu B, et al. Can calcium ionophore “use” in patients with diminished ovarian reserve increase fertilization and pregnancy rates? A randomized, controlled study. *Fertil. Steril*. 2015;104 (5):1168-1174
8. Swann K, Yu Y. The dynamics of calcium oscillations that activate mammalian eggs. *Int J Dev Biol*. 2008;52(5-6):585-594
9. Kashir J, Deguchi R, Jones C, Coward K. Comparative biology of oocyte activation in mammals, new insights from the sperm factor paradigm. *Reproduction*. 2016;152(1):41-53
10. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. The debate over dopamine’s role in reward: the case for incentive salience. *Nature*. 2003;423:289-290
11. Backs J, Backs T, Neef S, et al The delta isoform of CaM kinase II is required for pathological cardiac hypertrophy and remodeling after pressure overload. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2342-7
12. Madgwick S, Jones KT. How eggs arrest at metaphase II: MPF stabilisation plus APC/C inhibition equals Cytostatic Factor. *Cell Div*. 2007;2:4

13. Ducibella T, Fissore R. The roles of Ca²⁺, downstream protein kinases, and oscillatory signaling in regulating fertilization and the activation of development. *Dev Biol.* 2008;315(2):257-79
15. Darwishi E, Magdi Y. A preliminary report of successful cleavage after calcium ionophore activation at ICSI in cases with previous arrest at the pronuclear stage. *Reprod. Biomed. Online.* 2015;31(6):799-804
16. Sfountouris IA, Kolibianakis EM, Lainas TG, et al. Clinical applications of artificial oocyte activation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):695-706
17. Иванова ОВ. Морфологическая оценка функциональной способности гамет и эмбрионов человека после криоконсервации. 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Самара. 2020; – С. 115
- 18/ Shurygina OV, Yuldasheva SZ, Ivanova OV, Demidova NN. Assessment of survival of vitrified embryos depending on the stage of development. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering.* Volume 45, 4th issue, Published online: 2020. Paper ID: 22-27
19. ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Vienna Consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Human Reproduction Open.* 2017;2017(2):hox011

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Попова Ольга Олеговна, аспирант кафедры гистологии и эмбриологии Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия;
e-mail: popovaoo@outlook.com

Шурыгина Оксана Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии и кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия;
e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Юхимец Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии Медицинского колледжа Университета Святого Иосифа в Танзании, Дар-эс-Салам, Танзания;
e-mail: sergei.iukhimets@sjchs.sju.ac.tz

Сараева Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самарского государственного медицинского университета; заведующая отделением Медицинской компании ИДК группы компаний «Мать и дитя», Самара, Россия;
e-mail: kuzichkina@gmail.com

Петрова Альбина Анатольевна, кандидат биологических наук, врач эмбриолог Медицинской компании ИДК группы компаний «Мать и дитя», Самара, Россия;
e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Минаева Татьяна Васильевна, врач эмбриолог Медицинской компании ИДК группы компаний «Мать и дитя», Самара, Россия;
e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Шурыгин Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анатомии и морфологии Медицинского университета «РЕАВИЗ», Самара, Россия;
e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ol'ga O. Popova, Postgraduate student of the Department of Histology and Embryology of the Samara State Medical University, Samara, Russia;
e-mail: popovaoo@outlook.com

Oksana V. Shurygina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Histology and Embryology and the Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics of the Samara State Medical University, Samara, Russia;
e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Sergey N. Yukhimets, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anatomy at the Medical College of the St. Joseph University in Tanzania, Dar es Salaam, Tanzania;
e-mail: sergei.iukhimets@sjchs.sju.ac.tz

Natal'ya V. Saraeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara State Medical University; Head of the Department of the Medical Company IDK of the «Mother and Child» Group of Companies, Samara, Russia;
e-mail: kuzichkina@gmail.com

Al'bina A. Petrova, Candidate of Biological Sciences, Doctor of Embryology of the Medical Company IDK of the «Mother and Child» Group of Companies, Samara, Russia;
e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Tat'yana V. Minaeva, Doctor of Embryology of the Medical Company IDK of the «Mother and Child» Group of Companies, Samara, Russia;
e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Sergey A. Shurygin, Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Anatomy and Morphology of the REAVIZ Medical University, Samara, Russia;
e-mail: oks-shurygina@yandex.ru