

# EMBRYOGLUE

Выше уровень имплантации –  
больше успешных беременностей.



Большинство культуральных сред разработаны для оптимизации развития человеческого эмбриона и не предназначены для переноса или взаимодействия со средой в матке. Инновационная среда для переноса эмбрионов EmbryoGlue содержит фактор стимуляции имплантации – гиалуроновую кислоту и рекомбинантный человеческий альбумин. EmbryoGlue входит в G-серию сред Vitrolife, разработанных на основе исследований профессора Дэвида Гарднера и его команды.

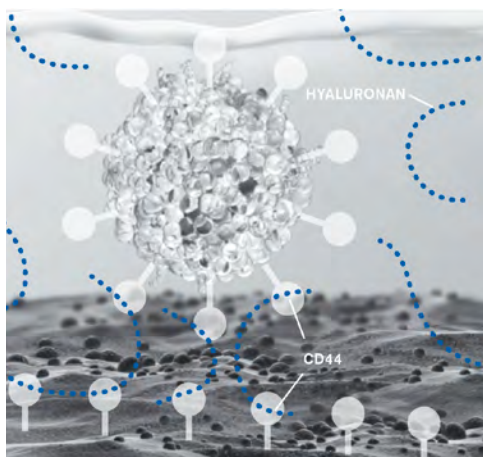
## Часть G-серии

Культуральные среды G-Серии имеют оптимальный ионный состав: осмоляльность и pH всех сред в серии одинаковы. EmbryoGlue используется в клинической практике с 2003 года и является наиболее документально обоснованной средой для переноса эмбрионов. Были доказаны увеличение уровня имплантации и показателя рождаемости<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>.

## Роль гиалуроновой кислоты

В 1999 году Гарднер и др.<sup>6</sup> изучали макромолекулы, положительно влияющие на развитие и жизнеспособность эмбрионов. Гиалуроновая кислота не только поддерживала развитие, но вместе с альбумином улучшала имплантацию эмбрионов. Также было обнаружено, что присутствие гиалуронана в среде для переноса значительно повышает успешность лечения.

Гиалуроновая кислота – это гликозаминогликан и ключевая молекула в развитии эмбриона и имплантации<sup>7, 8, 9</sup>. Уровень гиалуроновой кислоты в матке изменяется динамически и значительно возрастает в день имплантации<sup>10, 11</sup>. Хотя это соединение содержится в средах для культивирования эмбрионов G-серии, в EmbryoGlue концентрация гиалуроновой кислоты выше, чтобы соответствовать уровню в матке во время имплантации.



Существует несколько механизмов действия гиалуроновой кислоты, улучшающих уровень имплантации. Показано, что гиалуроновая кислота способствует диффузии между средой переноса и вязким секретом матки<sup>12</sup>. Гиалуроновая кислота также является важным фактором межклеточной адгезии<sup>13</sup>, что говорит о ее возможно более активном влиянии. Фактически, гиалуроновая кислота связывает рецептор CD44, присутствующий как на эмбрионе, так и на эндометрии. Это опосредованное рецептором связывание было задокументировано как ключевая функция в процессе имплантации<sup>14</sup>.

## Значение рекомбинантного альбумина

Рекомбинантный альбумин человека (RHA) обладает несколькими преимуществами по сравнению с HSA или другими белковыми добавками. Выделенный из сыворотки альбумин человека по своей природе гетерогенен и может содержать вещества, способные отрицательно повлиять на развитие эмбриона<sup>15, 16, 17</sup>. Поскольку рекомбинантный альбумин получен синтетически, он не содержит связанных с кровью агентов (например, гормонов, прионов). Также рекомбинантный альбумин является более стабильным продуктом, различия от партии к партии сведены к минимуму<sup>18, 19, 15, 20, 16, 21, 17</sup>. Кроме того, Lane et al.<sup>22</sup> продемонстрировали, что при культивировании в присутствии цитрата и рекомбинантного человеческого альбумина у крупного рогатого скота образуются значительно более расширенные бластоцисты. Эти бластоцисты также имели значительно большее количество клеток во внутриклеточной массе и трофобластической оболочке. Добавление гиалуронана в эту культуральную среду приводило к еще более высоким показателям развития бластоцисты. Это доказывает, что культивирование и перенос с RHA являются не только более безопасным вариантом, но и эффективным.

# ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ EMBRYOGLUE ДОКАЗАН

В 2010 и 2014 годах Кокрановское Сообщество опубликовало два отчета<sup>2,3</sup>, демонстрирующих эффективность сцепляющих соединений в среде переноса эмбрионов, особенно гиалуроновой кислоты. В отчете 2010 года собраны данные 16 отдельных публикаций (более 3600 переносов), 15 из которых изучали гиалуроновую кислоту. Авторами был сделан вывод: «определен четкий положительный эффект (от наличия высокой концентрации гиалуроновой кислоты в среде для переноса)».

В отчете 2014 года<sup>3</sup> собраны данные 17 публикаций (более 3800 переносов), из которых в 16 исследовалась гиалуроновая кислота. Был обнаружен положительный эффект влияния среды, обогащенной гиалуроновой кислотой на рождаемость во всех 16 исследованиях. Это важно, поскольку в предыдущем Кокрановском отчете не сообщалось о влиянии на рождаемость. Кроме того, данные отчета 2014 года поддерживают вывод отчета 2010 года: частота клинических беременностей возрастает. Также следует отметить, что в докладах Кокрановского Сообщества не отмечено никакого отрицательного эффекта гиалуроновой кислоты на лечение.

Исследование 2011 года Балабан и др.<sup>4</sup> рассматривало частоту рождения детей. В результате был сделан вывод о значительном увеличении числа новорожденных (рис. 2) в группе пациентов с использованием EmbryoGlue при переносе. Увеличение числа новорожденных было продемонстрировано при переносах как на 3-й, так и на 5-й дни. В заключении исследования сказано, что «высокая концентрация гиалуроновой кислоты (в EmbryoGlue) также оказывает положительное влияние на частоту рождения детей».

В исследовании 2014 года Hashimoto и др.<sup>5</sup> собрали мета данные о более чем 10 000 переносах эмбрионов с использованием EmbryoGlue. Были сопоставлены 23 исследования и сделан вывод, что использование EmbryoGlue привело к значительному увеличению частоты беременностей (Рис. 3). Дальнейший анализ 11 исследований показал значительное увеличение показателей имплантации при использовании EmbryoGlue для переноса эмбрионов. Большой набор данных также подтверждает клиническую пользу использования EmbryoGlue в качестве среды переноса и подтверждает результаты в вышеупомянутых отчетах Кокрановского сообщества.

Рис.1. Частота клинических беременностей

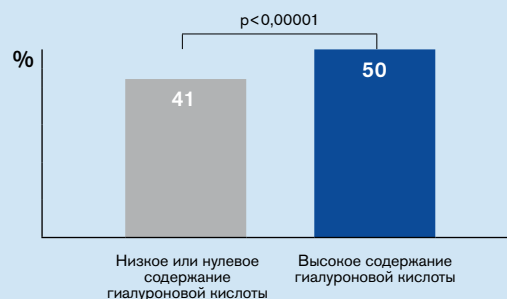


Рис.2. Частота рождения детей (ЧРД)

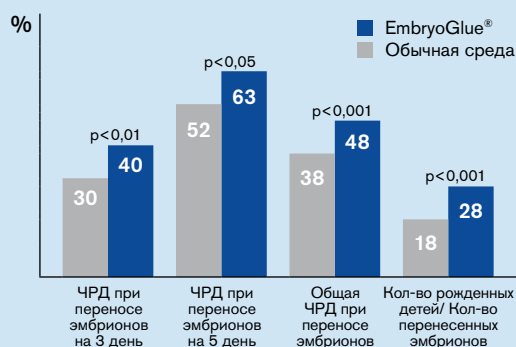
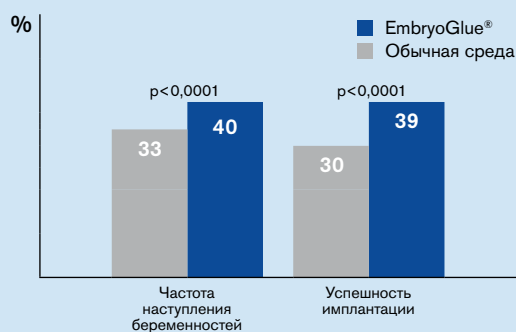


Рис.3. Частота наступления беременностей и имплантации



# Спецификация EmbryoGlue

Артикул	10085	
Объем	1 x 10 мл	
Назначение	Среда для переноса эмбрионов.	
Описание	Забуференная бикарбонатом среда с гиалуроновой кислотой и рекомбинантным человеческим альбумином.	
Применение	Использовать после предварительного уравнивания при +37°C, 6% CO <sub>2</sub> .	
Хранение	Хранить в темном месте при температуре от +2 до +8°C.	
Исходное сырье	Все материалы для производства проверяются и оцениваются в ходе строгих процедур контроля качества.	
Состав	Аланин, аланил-глутамин, аргинин, аспарагин, аспартат, хлорид кальция, пантотенат кальция, цистин, гентамицин, глюкоза, глутамат, глицин, гистидин, гиалуроновая кислота, изолейцин, лейцин, лизин, сульфат магния, метионин, фенилаланин, хлорид калия, пролин, пиридоксин, рекомбинантный человеческий альбумин*, рибофлавин, серин, бикарбонат натрия, хлорид натрия, дигидрофосфат натрия, лактат натрия, пируват натрия, тиамин, треонин, трицитрат натрия, триптофан, тирозин, валин, вода для инъекций (ВДИ). *Rescombunin®: инъекционный альбумин фармацевтического класса для использования в медицинских целях. Структурно идентичен полученному из плазмы человека сывороточному альбумину. Не содержит вирусных/прионных загрязнений и примесей из плазмы, обладает большей гомогенностью и стабильным качеством от партии к партии.	
Свойства	pH (при +37°C и 6% CO <sub>2</sub> )	7.30 ± 0.10
	Осмоляльность [мОсм / кг]	280 ± 5
	Гарантированный уровень стерильности (стерильная фильтрация)	10 <sup>-3</sup>
	Бактериальные эндотоксины (LAL-тест) [МЕ или ЕЭ / мл]	<0.25
	Одноклеточный МЕА-тест [% расширенных бластоцист через 96 ч]	≥80
	Одноклеточный МЕА-тест [общее кол-во клеток бластоцисты (ТЕ и ICM) через 96 ч]	Нет статистически значимых различий <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Среднее количество клеток в опытной группе статистически сравнивается с контрольной группой. Среднее значение в опытной группе не должно быть статистически отличным (P > 0,05) от контроля, чтобы пройти тест.

## Ссылки на использованные публикации

1. Urman et al. (2008) Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on implantation and pregnancy rates after day 3 and day 5 embryo transfer: a prospective randomized study. *Fert Steril* 90(3):604-12.
2. Bontekoe S et al. (2010) *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 7;(7):CD007421.
3. Bontekoe S et al.,(2014) *Cochrane Database Syst Rev*. Feb 25;2:CD007421.
4. Balaban B et al. (2011) Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on take home baby rate after day 3 and day 5 embryo transfers: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. July 15(15):i24.
5. Hashimoto S et al. (2014) EmbryoGlue improves pregnancy and implantation rates: Results from a Metaanalysis on almost 10,000 embryo transfers. *Reprod BioMed Online*. 28(Suppl 1):S7-S8.
6. Gardner DK et al. (1999) Fetal development after transfer is increased by replacing protein with the glycosaminoglycan hyaluronan for mouse embryo culture and transfer. *Hum Reprod* 14:575-2580.
7. Lee CN and Ax RL (1984) Concentration and composition of glycosaminoglycans in the female bovine reproductive tract. *J Dairy Science* 67:2006-2009.
8. Suchanek E et al. (1994) Follicular fluid contents of hyaluronic acid, follicle-stimulating hormone and steroids relative to the success of in vitro fertilization of human oocytes. *Fert Steril* 62:347-352.
9. Rodriguez-Martinez H et al. (1998) GAGs and spermatozoa competence in vivo and in vitro. In *Gametes: Development and Function* pp 239-272 Eds A Lauria, et al. Sero Symposium, Roma.
10. Carson DD et al. (1987) Glycoconjugate synthesis during early pregnancy: hyaluronate synthesis and function. *Dev Biol* 120:228-35.
11. Zorn TM et al. (1995) Biosynthesis of glycosaminoglycans in the endometrium during the initial stages of pregnancy of the mouse. *Cell Mol Biol* 41:97-106.
12. Stojkovic M et al. (2002) Effects of high concentrations of hyaluronan in culture medium on development and survival rates of fresh and frozen-thawed bovine embryos produced in vitro. *Reprod* 124:141-53.
13. Turley E and Moore D (1984) Hyaluronate binding proteins also bind to fibronectin, laminin and collagen. *Biochem Biophys Res Commun* 1984 121:808-814.
14. Yaegashi N et al. (1995) Menstrual cycle dependent expression of CD44 in normal human endometrium. *Hum Pathol* 26:862-65.
15. Bavister BD (1995) Culture of preimplantation embryos: Facts and artifacts. *Hum Reprod Update* 1:91-112.
16. Meintjes M (2012) Media composition; macromolecules and embryo growth. *Methods Mol Biol*. 912:107-27.
17. Morbeck et al. (2014) Composition of protein supplements used for human embryo culture. *J Assist Reprod Genet*. 12:1703-11.
18. Batt PA et al.(1991) Oxygen concentration and protein source effects the development of preimplantation goat embryos in vitro. *Reprod Fertil Dev* 3:601-607
19. McKiernan SH et al. 1992. Different LOTS of bovine serum albumin inhibit or stimulate in vitro development of hamster embryos. *In Vitro Cell Dev Biol* 28A:154-156.
20. Blake et al. (2002) Protein Supplementation of human IVF culture media. *J Assist Reprod Genet*. 19:137-43.
21. Leonard et al. (2013) Variability in protein quality used for embryo culture: embryotoxicity of the stabilizer octanoic acid. *Fertil Steril*. 100:544- 549.
22. Lane et al. (2003) Cryo-survival and development of bovine blastocysts are enhanced by culture with recombinant albumin and hyaluronan. *Mol Reprod Dev* 64:70-78



**Эксклюзивный дистрибьютор ООО «БМТ»**

117485, г. Москва, ул. Бутлерова, 17Б

Тел.: +7 (495) 504-15-52, info@bmtltd.ru, www.bmtltd.ru