

УДК 57.088.7

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-82-90

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОЖИДКОСТНЫХ ЧИПОВ ДЛЯ СОРТИРОВКИ СПЕРМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕЧЕНИЕМ БЕСПЛОДИЯ

Л.А. Беляева¹, О.В. Шурыгина^{1, 2}, М.Т. Тугушев^{1, 2}, С.Ю. Миронов¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Самара, Россия;

² АО «Медицинская компания ИДК», г. Самара, Россия

Цель работы – анализ эффективности использования микрожидкостных чипов для селекции спермы.

Материалы и методы. Методика в настоящее время является экспериментальной и применялась после предварительного получения индивидуального добровольного согласия пациента. Проводился ретроспективный анализ медицинских карт 4 групп пациенток (2 анализируемые, 2 контрольные). Общее число изученных медицинских карт составило 54. Микрожидкостный чип и его модификации (FERTILE/FERTILE PLUS CHIP) предназначены для отбора и селекции нормальных подвижных сперматозоидов для использования в процедурах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ). Оценивались показатели преимплантационного развития эмбрионов in vitro.

Результаты. Были проанализированы эмбриологические показатели циклов лечения бесплодия методами ВРТ. Ключевые показатели преимплантационного развития эмбрионов: уровень оплодотворения, дорастания до бластоцисты, криоконсервации эмбрионов – были выше в обеих анализируемых группах по сравнению с контрольными группами (со стандартной обработкой спермы). Полученные результаты по культивированию эмбрионов, созданных при оплодотворении сперматозоидами, полученными на основе селекции с помощью микрожидкостных чипов, позволяют предполагать более физиологичный характер сепарации гамет. Центрифугирование при стандартной обработке эякулята для получения фракции активно-подвижных сперматозоидов отрицательно влияет на цитофизиологию мужских гамет и вызывает разрывы в цепочке ДНК в головке сперматозоида.

Выводы. Выявлены тенденции к улучшению эмбриологических показателей культивирования эмбрионов in vitro, полученных при селекции сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов. Данный метод позволяет отбирать цитофизиологически компетентные сперматозоиды, не повышая показатель фрагментации ДНК и улучшая качество эмбрионов.

Ключевые слова: микрожидкостная, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, селекция сперматозоидов.

Введение. В настоящее время в области репродуктивной медицины и андрологии активно развиваются и совершенствуются новые методы селекции сперматозоидов [1–3]. Существующих классических методов отбора гамет, основанных на их морфологической оценке, недостаточно для определения оплодотворяющей способности [4–7].

Одним из наиболее перспективных методов сортировки сперматозоидов является использование микрожидкостных чипов [8–10]. Технология основана на принципах течения

жидкости в микроканалах – микрожидкостной. Это многообещающая и быстроразвивающаяся междисциплинарная область исследований. Она особенно востребована в биомедицинских исследованиях, где возникает необходимость выполнить разделение частиц биоматериала. Микрожидкостная лежит в основе так называемых лабораторий на чипе – миниатюрных приборов, позволяющих осуществлять многостадийные химические процессы, включающие химические реакции, перемешивание, концентрирование и сепарацию на одном чипе

размером с маленькую монетку. Такие системы перспективны не только в качестве микрореакторов в синтетической химии, но и в качестве портативных аналитических устройств, например для диагностики онкологических и инфекционных заболеваний. Лаборатория на чипе является одним из самых востребованных методов микрофлюидики [11–14].

Микрожидкостные чипы, предназначенные для отбора сперматозоидов, имитируют прохождение сперматозоидами всех барьеров при естественном оплодотворении. Это устройства для однократного применения, в каждом из которых есть входной порт для внесения образца и выходной порт, соединенные микропоточным каналом (рис. 1, 2).



Рис. 1. Микрожидкостный чип FERTILE

Fig. 1. The FERTILE Microfluidic Sperm Sorting Chip

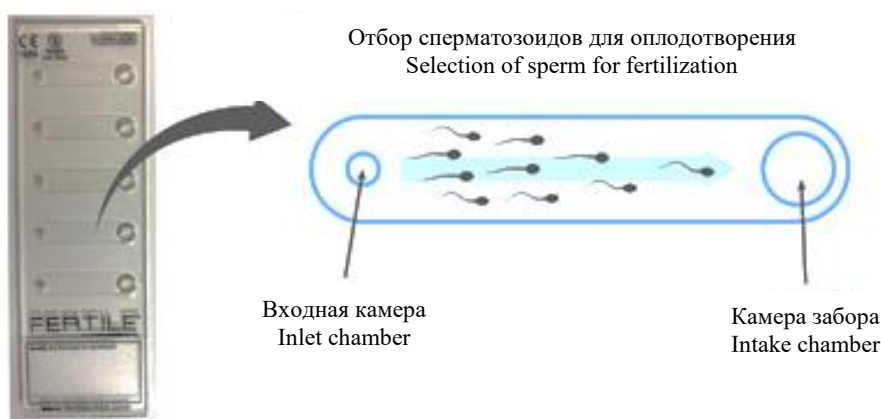


Рис. 2. Схема работы микрожидкостного чипа FERTILE

Fig. 2. Operation scheme of the FERTILE Microfluidic Sperm Sorting Chip

Микропористый фильтр с определенным диаметром пор осуществляет физиологическую селекцию сперматозоидов. Преимуществом данного метода является бережная сортировка сперматозоидов без применения центрифугирования образцов. Последнее может приводить к появлению фрагментации ДНК в головке сперматозоида и, как следствие, к снижению его оплодотворяющей способности [15–17].

Цель исследования. Анализ эффективности использования микрожидкостных чипов для селекции спермы для проведения оплодотворения в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. Методика в настоящее время является экспериментальной и применялась после предварительного получения индивидуального добровольного согласия пациента в лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Клинического госпиталя ИДК АО «Медицинская компания ИДК» (г. Самара).

Микрожидкостный чип и его модификации (FERTILE/FERTILE PLUS CHIP) предназначены для отбора и селекции нормальных подвижных сперматозоидов для использования в процедурах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ) (KOEK BİYOTEKNOLOJİ BİYOMÜHENDİSLİK VE MEDİKAL HİZMETLERİ SAN. VE TİC. A. Ş. EGE SERBEST BÖLGESİ ŞUBESİ, Turkey). Принцип действия микрочипа основан на пространственном 3D-сортировке сперматозоидов по подвижности с использованием микропор. Микросреда, создаваемая компонентами микрочипа, обеспечивает барьерные механизмы для отделения и отбора сперматозоидов с более высокой подвижностью, лучшей морфологией и меньшей фрагментацией ДНК. Ключевой особенностью конструкции микрофлюидного устройства являются два канала, разделенные проницаемой фазовой направляющей структурой; один из каналов заполнен нативной спермой, другой – буферным раствором. Образцу спермы дается возможность достичь равновесия в

обеих камерах, при этом неподвижные сперматозоиды остаются в исходном канале, а примерно половина подвижных сперматозоидов переплывает через фазо-водный барьер в буферный канал.

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного на базе Клинического госпиталя ИДК. Для анализа формировались четыре группы пациенток: I группа – 10 женщин, программы ИКСИ, отбор сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов; II группа (контрольная) – 17 женщин, программы ИКСИ, селекция сперматозоидов стандартным методом центрифугирования; III группа – 7 женщин, программы ЭКО, отбор сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов; IV группа (контрольная) – 20 женщин, программы ЭКО, селекция сперматозоидов стандартным методом центрифугирования. Группы были сопоставимы по возрасту пациенток и количеству попыток лечения бесплодия методами ВРТ.

Для определения эффективности селекции сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов для выполнения оплодотворения в программах ЭКО и ИКСИ и изучения ее влияния на преимплантационное развитие эмбрионов *in vitro* каждый образец спермы разделялся на две порции. Первая часть образца загружалась в микрожидкостный чип FERTILE/FERTILE PLUS по методике, указанной производителем. Вторая часть образца спермы обрабатывалась методом центрифугирования в градиенте плотностей (концентраций 40 % и 80 % в HEPES-буферном растворе) по стандартной методике производителей культуральных сред FertiPro (Франция).

После проведения оплодотворения оценивались показатели преимплантационного развития эмбрионов *in vitro*, полученных при оплодотворении ооцитов сперматозоидами после центрифугирования в градиентах плотности и после использования мембранного двухкамерного микрофлюидного чипа.

Критерии включения пациентов в экспериментальное исследование: количество ооцитов у пациентки не менее 8, общая концентрация сперматозоидов не менее 5 млн/мл.

Все анализируемые показатели развития эмбрионов *in vitro*: процент оплодотворения, процент дробления, процент развития до бластоцисты – рассчитывались в соответствии с методическими рекомендациями «Организация внутреннего контроля и безопасности медицинской деятельности в клинике/отделении вспомогательных репродуктивных технологий» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, ФГБУ «Центр мониторинга и экономической экспертизы» Росздравнадзора:

% нормального оплодотворения = количество ооцитов с 2PN, 2PB / общее количество инъецированных ооцитов МП $\times 100$ %;

% дробления = количество дробящихся эмбрионов 2-го дня / общее количество ооцитов с 2PN, 2PB $\times 100$ %;

% бластуляции = количество бластоцист / общее количество ооцитов с 2PN, 2PB $\times 100$ %.

Ограниченное количество образцов микрожидкостных чипов FERTILE CHIP не позволило провести на данном этапе стандартную статистическую обработку полученных данных, однако дало возможность проследить формирование определенных тенденций.

Результаты. Были проанализированы эмбриологические показатели циклов лечения бесплодия методами ВРТ. Для расчетов всех данных была создана сводная табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Эмбриологические показатели циклов лечения бесплодия методами ВРТ

Embryological indicators of infertility treatment cycles using ART

Показатель Parameter	ИКСИ, анализируемая группа, n=10 ICSI, experimental group, n=10	ИКСИ, контрольная группа, n=17 ICSI, control group, n=17	ЭКО, анализируемая группа, n=7 IVF, experimental group, n=7	ЭКО, контрольная группа, n=20 IVF, control group, n=20
Средний возраст пациенток, лет Mean age of patients, years old	33,9	34,1	32	32,2
Номер попытки лечения бесплодия у пациентов Number of attempts to treat infertility	2	2,4	1,5	1,7
Среднее количество полученных ооцитов у пациенток Average number of oocytes obtained	8,3	8,5	9,5	9,6
Процент оплодотворения Fertilization rate, %	87,3	83,4	87,8	83,5
Процент дробления Cleavage, %	96,3	96,8	97,7	98,2
Процент дорастания до бластоцисты Blastocyst development, %	56,3	55,2	53,5	46,4
Процент замороженных эмбрионов Frozen embryos, %	32	18,3	38,1	30,9

В соответствии с полученными данными ключевые показатели преимплантационного развития эмбрионов: уровень оплодотворения, дорастания до бластоцисты, криоконсервации эмбрионов – в обеих анализируемых группах превышали показатели групп сравнения (со стандартной обработкой спермы). Повышение последних двух показателей свидетельствует о более высоком качестве и компетенции эмбрионов, получаемых в ходе использования сперматозоидов, отобранных с помощью микрожидкостных чипов. Это может потенциально привести к более высоким показателям частоты наступления беременности и живорождения.

Обсуждение. Полученные результаты по культивированию эмбрионов, созданных при оплодотворении сперматозоидами, полученными на основе селекции с помощью микрофлюидных чипов, позволяют предполагать более физиологичный характер сепарации гамет. Центрифугирование при стандартной обработке эякулята для получения фракции активно-подвижных сперматозоидов отрицательно влияет на цитофизиологию мужских гамет и вызывает разрывы в цепочке ДНК в головке сперматозоида. Это не только влияет на биологические компетенции эмбрионов, но может, по отдельным данным, приводить к невынашиванию беременности [17]. Фрагментация ДНК сперматозоидов также вносит свой негативный вклад в формирование эуплоидных эмбрионов [18]. Это особенно значимо

для пациентов старше 35 лет. Именно в этом возрасте в ооцитах пациенток происходит неуклонный рост уровня анеуплоидии и вероятность наступления клинической беременности снижается [19, 20]. Еще одним значимым фактором является возраст мужчины и изначально высокий уровень фрагментации ДНК. В связи со всеми вышперечисленными фактами селекция гамет имеет критичное значение. Именно поэтому специалистами ведется активный поиск новых физиологических способов отбора клеток, и микрожидкостные чипы в ближайшем будущем могут стать наиболее перспективным инструментом для этой цели.

Заключение. В проведенном исследовании нами были отмечены положительные тенденции, заключающиеся в улучшении эмбриологических показателей культивирования эмбрионов *in vitro*, полученных при селекции сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов. Данный метод позволяет отбирать цитофизиологически компетентные сперматозоиды, не повышая показатель фрагментации ДНК и улучшая качество эмбрионов. Эта практика может быть эффективным решением при наличии таких патологий, как астенотератозооспермия, олигоастенозооспермия, необъяснимое бесплодие, и позволить реализовать стратегию персонализированного подхода к каждому пациенту. В настоящее время необходимо провести расширенные исследования для получения дополнительных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Беляева Л.А., Шурыгина О.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Тугушев М.Т.

Статистическая обработка данных: Миронов С.Ю.

Анализ и интерпретация данных: Беляева Л.А.

Написание и редактирование текста: Беляева Л.А.

Литература

1. De Wagenaar B., Berendsen J.T.W. Microfluidic single sperm entrapment and analysis. *Lab Chip*. 2015; 15 (5): 1294–1301.
2. Cho B.S., Schuster T.G., Zhu X., Chang D., Smith G.D., Takayama S. Passively driven integrated microfluidic system for separation of motile sperm. *Anal. Chem*. 2003; 75 (7): 1671–1675.
3. Schuster T.G., Cho B., Keller L.M., Takayama S., Smith G.D. Isolation of motile spermatozoa from semen samples using microfluidics. *Reprod. Biomed. Online*. 2003; 7 (1): 75–81.

4. *Cagla Guler, Sureyya Melil.* Sperm Selection and Embryo Development: A Comparison of the Density Gradient Centrifugation and Microfluidic Chip Sperm Preparation Methods in Patients with Asthenoteratozoospermia. *Life (Basel)*. 2021; 11 (9): 933.
5. *Shan-Shan Tang, Jin-Chun Lu.* Analysis of selected sperm samples by a computer-assisted system with high frame rate: A prospective study. *Health Sci Rep*. 2023; 6 (5): e1217.
6. *Lingling Qiu, Jinxiang Wu.* Selection of fertilization strategies for different sperm parameters in vitro fertilization. *Ann Transl Med*. 2022; 10 (18): 996.
7. *Carrageta D.F., Bernardino R.L., Soveral G., Calamita G., Alves M.G., Oliveira P.F.* Aquaporins and male (in)fertility: Expression and role throughout the male reproductive tract. *Arch. Biochem. Biophys*. 2020; 679: 108222.
8. *Chang-Yu Chen, Tsun-Chao Chiang.* Sperm quality assessment via separation and sedimentation in a microfluidic device. *Analyst*. 2013; 138 (17): 4967–4974.
9. *Pinar Ozcan, Taha Takmaz.* Does the use of microfluidic sperm sorting for the sperm selection improve in vitro fertilization success rates in male factor infertility? *J Obstet Gynaecol Res*. 2021; 47 (1): 382–388.
10. *Huang H., Huang P., Yao D.* Enhanced efficiency of sorting sperm motility utilizing a microfluidic chip. *Microsystem Technologies*. 2015; 23 (2): 305–312.
11. *Quinn M.M., Jalalian L., Ribeiro S., Ona K., Demirci U., Cedars M.I., Rosen M.P.* Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum. Reprod*. 2018; 33 (8): 1388–1393.
12. *Cagla Guler, Sureyya Melil.* Sperm Selection and Embryo Development: A Comparison of the injection for unexplained infertility: a prospective, randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36 (3): 403–409.
13. *Smith G.D., Takayama S.* Application of microfluidic technologies to human assisted reproduction. *Mol. Hum. Reprod*. 2017; 23 (4): 257–268. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaw076>.
14. *Samuel R., Feng H., Jafek A., Despain D., Jenkins T., Gale B.* Microfluidic-based sperm sorting & analysis for treatment of male infertility. *Transl. Androl. Urol*. 2018; 7 (Suppl. 3): 336–347.
15. *Narayanamurthy V., Jeroish Z.E., Bhuvaneshwari K.S., Bayat P., Premkumar R., Samsuri F., Yusoff M.M.* Advances in passively driven microfluidics and lab-on-chip devices: a comprehensive literature review and patent analysis. *RSC Adv*. 2020; 10 (20): 11652–11680.
16. *Manhee Lee, Jin Woo Park.* Viscous Cervical Environment-on-a-Chip for Selecting High-Quality Sperm from Human Semen. *Biomedicines*. 2021; 9 (10): 1439.
17. *Ender Yalcinkaya Kalyan, Seren Can Celik.* Does a microfluidic chip for sperm sorting have a positive add-on effect on laboratory and clinical outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles? A sibling oocyte study *Andrologia*. 2019; 51 (10): e13403.
18. *Molly M. Quinn, Liza Jalalian.* Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum Reprod*. 2018; 33 (8): 1388–1393.
19. *Zhang X., Khimji I., Gurkan U.A., Safaee H., Catalano P.N., Keles H.O.* Lensless imaging for simultaneous microfluidic sperm monitoring and sorting. *Lab. Chip*. 2011; 11 (15): 2535–2540.
20. *Nasr Esfahani M.H., Deemeh M.R., Tavalae M., Sekhavati M.H., Gourabi H.* Zeta sperm selection improves pregnancy rate and alters sex ratio in male factor infertility patients: A double-blind, randomized clinical trial. *Int. J. Fertil. Steril*. 2016; 10 (2): 253–260.

Поступила в редакцию 15.09.2023; принята 04.12.2023.

Авторский коллектив

Беляева Лидия Александровна – аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: lilibel@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-0452>.

Шурыгина Оксана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; заведующая эмбриологической лабораторией Клинического

госпиталя ИДК «Мать и дитя», ОА «Медицинская компания ИДК». 443067, Россия, г. Самара, ул. Энтузиастов, 29; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-3903-4350>.

Тугушев Марат Талгатович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; главный врач, АО «Медицинская компания ИДК». 443067, Россия, г. Самара, ул. Энтузиастов, 29; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00002-3328-3217>.

Миронов Сергей Юрьевич – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: mironov0511@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9291-5376>.

Образец цитирования

Беляева Л.А., Шурыгина О.В., Тугушев М.Т., Миронов С.Ю. Опыт применения микрожидкостных чипов для сортировки спермы у пациентов с лечением бесплодия. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 82–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-82-90.

USING MICROFLUIDIC SPERM SORTING CHIPS IN PATIENTS WITH INFERTILITY

L.A. Belyaeva¹, O.V. Shurygina^{1,2}, M.T. Tugushev^{1,2}, S.Yu. Mironov¹

¹Samara State Medical University, Samara, Ministry of Health of the Russian Federation, Russia;

²Medical Centre Mother and Child, Samara, Russia

The purpose of the work is to analyze the effectiveness of the FERTILE microfluidic sperm sorting chip. Materials and Methods. The technique under consideration is currently experimental. It was used in patients after obtaining voluntary informed consent. A retrospective analysis of medical records of 4 groups of patients was carried out. The patients were divided into 2 experimental and 2 control groups. In total the authors analyzed 54 medical records. The microfluidic sperm sorting chip (FERTILE/FERTILE PLUS CHIP) are intended for the selection of normal mobile spermatozooids, which can be used for in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The indicators of preimplantation embryo development in vitro were assessed.

Results. Embryological parameters of infertility treatment using ART were analyzed. Key indicators of preimplantation embryo development (fertilization rate, blastocyst development, embryo cryopreservation) were higher in both experimental groups compared to control ones (standard semen processing). Embryos were obtained by fertilization with sperm which undergone microfluidic sorting. Embryo culture suggests a more physiological nature of gamete separation. During standard ejaculate processing centrifugation is used to obtain a fraction of active sperm. However, it negatively affects the cytophysiology of male gametes and causes breaks in the DNA chain in the spermatozoid head.

Conclusion. The authors observed the improvement in embryological parameters of in vitro embryos, which were obtained by means of microfluidic chip-based sperm selection. This method allows us to select cytophysiologically competent sperm and improve the embryo quality without increasing DNA fragmentation rate.

Key words: microfluidics, infertility, assisted reproductive technologies, sperm selection.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Belyaeva L.A., Shurygina O.V.

Literature search, participation in the research study, data processing: Tugushev M.T.

Statistical data processing: Mironov S.Yu.

Data analysis and interpretation: Belyaeva L.A.

Text writing and editing: Belyaeva L.A.

References

1. De Wagenaar B., Berendsen J.T.W. Microfluidic single sperm entrapment and analysis. *Lab Chip*. 2015; 15 (5): 1294–1301.
2. Cho B.S., Schuster T.G., Zhu X., Chang D., Smith G.D., Takayama S. Passively driven integrated microfluidic system for separation of motile sperm. *Anal. Chem*. 2003; 75 (7): 1671–1675.
3. Schuster T.G., Cho B., Keller L.M., Takayama S., Smith G.D. Isolation of motile spermatozoa from semen samples using microfluidics. *Reprod. Biomed. Online*. 2003; 7 (1): 75–81.
4. Cagla Guler, Sureyya Melil. Sperm Selection and Embryo Development: A Comparison of the Density Gradient Centrifugation and Microfluidic Chip Sperm Preparation Methods in Patients with Asthenoteratozoospermia. *Life (Basel)*. 2021; 11 (9): 933.
5. Shan-Shan Tang, Jin-Chun Lu. Analysis of selected sperm samples by a computer-assisted system with high frame rate: A prospective study. *Health Sci Rep*. 2023; 6 (5): e1217.
6. Lingling Qiu, Jinxiang Wu. Selection of fertilization strategies for different sperm parameters in vitro fertilization. *Ann Transl Med*. 2022; 10 (18): 996.
7. Carrageta D.F., Bernardino R.L., Soveral G., Calamita G., Alves M.G., Oliveira P.F. Aquaporins and male (in)fertility: Expression and role throughout the male reproductive tract. *Arch. Biochem. Biophys*. 2020; 679: 108222.
8. Chang-Yu Chen, Tsun-Chao Chiang. Sperm quality assessment via separation and sedimentation in a microfluidic device. *Analyst*. 2013; 138 (17): 4967–4974.
9. Pinar Ozcan, Taha Takmaz. Does the use of microfluidic sperm sorting for the sperm selection improve in vitro fertilization success rates in male factor infertility? *J Obstet Gynaecol Res*. 2021; 47 (1): 382–388.
10. Huang H., Huang P., Yao D. Enhanced efficiency of sorting sperm motility utilizing a microfluidic chip. *Microsystem Technologies*. 2015; 23 (2): 305–312.
11. Quinn M.M., Jalalian L., Ribeiro S., Ona K., Demirci U., Cedars M.I., Rosen M.P. Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum. Reprod*. 2018; 33 (8): 1388–1393.
12. Cagla Guler, Sureyya Melil. Sperm Selection and Embryo Development: A Comparison of the injection for unexplained infertility: a prospective, randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36 (3): 403–409.
13. Smith G.D., Takayama S. Application of microfluidic technologies to human assisted reproduction. *Mol. Hum. Reprod*. 2017; 23 (4): 257–268. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaw076>.
14. Samuel R., Feng H., Jafek A., Despain D., Jenkins T., Gale B. Microfluidic-based sperm sorting & analysis for treatment of male infertility. *Transl. Androl. Urol*. 2018; 7 (Suppl. 3): 336–347.
15. Narayanamurthy V., Jeroish Z.E., Bhuvaneshwari K.S., Bayat P., Premkumar R., Samsuri F., Yusoff M.M. Advances in passively driven microfluidics and lab-on-chip devices: a comprehensive literature review and patent analysis. *RSC Adv*. 2020; 10 (20): 11652–11680.
16. Manhee Lee, Jin Woo Park. Viscous Cervical Environment-on-a-Chip for Selecting High-Quality Sperm from Human Semen. *Biomedicines*. 2021; 9 (10): 1439.
17. Ender Yalcinkaya Kalyan, Seren Can Celik. Does a microfluidic chip for sperm sorting have a positive add-on effect on laboratory and clinical outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles? *A sibling oocyte study Andrologia*. 2019; 51 (10): e13403.
18. Molly M. Quinn, Liza Jalalian. Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum Reprod*. 2018; 33 (8): 1388–1393.
19. Zhang X., Khimji I., Gurkan U.A., Safaee H., Catalano P.N., Keles H.O. Lensless imaging for simultaneous microfluidic sperm monitoring and sorting. *Lab. Chip*. 2011; 11 (15): 2535–2540.
20. Nasr Esfahani M.H., Deemeh M.R., Tavalae M., Sekhavati M.H., Gourabi H. Zeta sperm selection improves pregnancy rate and alters sex ratio in male factor infertility patients: A double-blind, randomized clinical trial. *Int. J. Fertil. Steril*. 2016; 10 (2): 253–260.

Received September 15, 2023; accepted December 4, 2023.

Information about the authors

Belyaeva Lidiya Aleksandrovna, Postgraduate Student, Chair of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: llibel@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-0452>.

Shurygina Oksana Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chair of Histology and Embryology, Chair of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; Head of the Embryology Laboratory, Medical Centre Mother and Child. 443067, Russia, Samara, Entuziastov St., 29; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-3903-4350>.

Tugushev Marat Talgatovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Chair of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St, 89; Chief Physician, Medical Centre Mother and Child. 443067, Russia, Samara, Entuziastov St., 29; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00002-3328-3217>.

Mironov Sergey Yur'evich, Postgraduate Student, Chair of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: mironov0511@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9291-5376>.

For citation

Belyaeva L.A., Shurygina O.V., Tugushev M.T., Mironov S.Yu. Opyt primeneniya mikrozhidkostnykh chipov dlya sortirovki spermy u patsientov s lecheniem besplodiya [Using microfluidic sperm sorting chips in patients with infertility]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 1: 82–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-82-90 (in Russian).