

THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN TIẾN SĨ

1. Họ và tên nghiên cứu sinh: Nguyễn Minh Đức
2. Giới tính: Nam
3. Ngày sinh: 26 – 02 – 1985.
4. Nơi sinh: Hà Nội
5. Quyết định công nhận Nghiên cứu sinh: Quyết định số 3972/QĐ-ĐHKHTN ngày 24/11/2016 của Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội
6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo:
Quyết định gia hạn số 567/QĐ-ĐHKHTN ngày 14 tháng 02 năm 2020, Quyết định gia hạn số 3178/QĐ-ĐHKHTN ngày 18 tháng 11 năm 2021 và Quyết định trả nghiên cứu sinh về cơ quan công tác số 1687/QĐ-ĐHKHTN ngày 01 tháng 06 năm 2023.
7. Tên đề tài luận án: Nghiên cứu hình thái noãn và phôi người trong thụ tinh ống nghiệm
8. Chuyên ngành: Sinh lý học Người và Động vật
9. Mã số: 9420101.04.
10. Cán bộ hướng dẫn khoa học: Hướng dẫn chính: GS. TS. Nguyễn Đình Tảo
Hướng dẫn phụ: PGS. TS. Trịnh Hồng Thái
11. Tóm tắt các kết quả mới của luận án:
 - Mười bốn đặc điểm bất thường của hình thái noãn đã được xác định trên 10116 noãn trưởng thành được thu thập từ 788 bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm (In vitro fertilization - IVF) bao gồm: hình dạng noãn bất thường, ZP (màng trong suốt - Zona pellucidaze) sậm màu, ZP hình dạng bất thường, PVS (khoảng quanh noãn -perivitelline space) hẹp, PVS rộng, PVS hạt, PB (thể cực thứ nhất - polar body) phân mảnh, PB lớn, PB hình dạng bất thường, CLCG (bào tương sậm hạt trung tâm - Centrally located cytoplasmic granulation), HG (bào tương hạt phân tán - Heterogeneous granulation), VAC (không bào - vacuole), SER (Smooth endoplasmic reticulum - lưới nội chất trơn) và RF (thể cản quang - Refractile body). Trong 10116 noãn, các hình thái noãn chiếm tỷ lệ cao nhất bao gồm HG (36,5%), PVS hạt (30,5%), PB phân mảnh (29,2%). Cùng với đó, noãn HG (24,9%), PB phân mảnh (14,2%) và CLCG (14,2%) hay gặp trong nhóm noãn có một bất thường. Noãn bất thường PVS kết hợp bất thường PB (13,3%), noãn bất thường PVS kết hợp bất thường CG (21,3%), noãn bất thường PB kết hợp bất thường CG (21,4%) chiếm tỷ lệ cao trong nhóm noãn có hai bất thường. Đây là các phân tích đầu tiên thực hiện tại Việt Nam về phân bố hình thái noãn theo số lượng bất thường.
 - Các yếu tố có liên quan đến hình thái noãn gồm: tổng liều FSH (Follicle stimulating hormon), tác nhân gây trưởng thành noãn, số lượng noãn, và tỷ lệ noãn trưởng thành. Trong

các yếu tố đó, khả năng xuất hiện noãn bất thường cao hơn ở nhóm có tổng liều FSH trên 2500IU (đơn vị quốc tế - International unit), nhóm sử dụng tác nhân gây trưởng thành noãn bằng agonist, nhóm có số lượng noãn chọc hút được từ 15 noãn trở xuống và nhóm có tỷ lệ noãn trưởng thành từ 75% trở xuống. Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi mẹ và hình thái noãn ($p>0,05$). Yếu tố tổng liều FSH và tác nhân gây trưởng thành agonist liên quan đến hình thái noãn cũng được báo cáo đầu tiên tại Việt Nam.

- *Tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi hai ngày tuổi theo một số đặc điểm hình thái noãn:* Tỷ lệ thụ tinh (83,8% - 90,6%) tăng so với nhóm đối chứng ở các nhóm hình thái noãn: Noãn chỉ có bất thường PVS rộng (90,6%), noãn PVS hạt kết hợp với PB phân mảnh (90,3%), noãn PVS hạt kết hợp với HG (89,1%), noãn PB phân mảnh kết hợp với HG (83,8%). Tỷ lệ phôi tốt hai ngày tuổi (68,7% - 75,0%) tăng so với đối chứng ở các nhóm: noãn PVS hạt kết hợp với PB phân mảnh (75,0%), noãn PVS hạt kết hợp với HG (78,0%), noãn PB phân mảnh kết hợp với HG (68,7%). Ngược lại, tỷ lệ thụ tinh và phôi tốt hai ngày tuổi giảm ở nhóm noãn chỉ có bất thường PB lớn so với nhóm đối chứng lần lượt là 44,4% và 25,0%. Bên cạnh đó, tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ phôi tốt hai ngày tuổi của các hình thái noãn khác không có sự khác biệt so với noãn bình thường.

- *Ảnh hưởng của một số hình thái noãn đến khả năng thụ tinh và chất lượng phôi hai ngày tuổi:* Noãn PVS hạt làm tăng khả năng thụ tinh. Noãn PVS hạt, PB phân mảnh và HG làm tăng khả năng tạo được phôi tốt hai ngày tuổi. Ngược lại, noãn PB lớn và CLCG làm giảm khả năng thụ tinh. Các hình thái noãn khác không có ảnh hưởng đến khả năng thụ tinh và chất lượng phôi hai ngày tuổi.

12. Khả năng ứng dụng thực tiễn:

- Kết quả nghiên cứu hình thái noãn có thể giúp các bác sỹ lâm sàng và chuyên viên phôi học tiên lượng được kết quả điều trị và tư vấn cho các cặp vợ chồng vô sinh, hiếm muộn sau quá trình thu nhận noãn; không phải hình thái noãn bất thường nào cũng làm giảm tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi hai ngày tuổi. Ngoài ra, giá trị tiên lượng của hình thái noãn sẽ giúp cho việc kích thích buồng trứng ở các chu kỳ tiếp theo.

- Kết quả phân tích các yếu tố liên quan đến hình thái noãn đã chỉ rõ cần cân nhắc và cá thể hóa tổng liều FSH cho phù hợp với từng bệnh nhân khi sử dụng FSH ngoại sinh.

- Chất lượng phôi hai ngày tuổi bị ảnh hưởng bởi hình thái noãn, vì vậy việc lựa chọn phôi phân cắt hai ngày tuổi có thể xem xét đến tiêu chí hình thái noãn nếu chất lượng phôi khi đó tương đương.

13. Các hướng nghiên cứu tiếp theo:

- Nghiên cứu ảnh hưởng của hình thái noãn đến chất lượng phôi nang và các yếu tố về sản khoa khác.
- Nghiên cứu ảnh hưởng của hình thái noãn đến động học của phôi từ đó xem xét mối liên quan đến chất lượng di truyền của phôi qua chẩn đoán di truyền tiền làm tổ.

14. Các công trình công bố liên quan đến luận án:

[1]. Mai AD, Harton GL, Quang VN, Van HN, Thi NH, Thuy NP, Le Thi TH, **Minh DN**, Quoc QT. “Development and clinical application of a preimplantation genetic testing for monogenic disease (PGT-M) for beta thalassemia in Vietnam”. *J Assist Reprod. Genet.* 2021. Feb;38(2):365-374. doi: 10.1007/s10815-020-02006-y. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216308; PMCID: PMC7884556.

[2]. **Nguyễn Minh Đức**, Đặng Tiến Trường, Nguyễn Thanh Tùng. “Ảnh hưởng của lưới nội chất trơn (SERs - smooth endoplasmic reticulum aggregates) đối với noãn trưởng thành đến kết quả của chu kỳ IVF”. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022; 518 trang 143 đến 146.

[3]. **Nguyễn Minh Đức**, Trịnh Hồng Thái, Nguyễn Phan Cẩm Trang, Nguyễn Đình Tảo. “Bất thường bào tương noãn có hạt sậm ảnh hưởng đến kết cục của thụ tinh trong ống nghiệm”. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2024; 535(1B); trang 25-29.

[4]. **Nguyễn Minh Đức**, Trịnh Hồng Thái, Lại Thị Tuấn Việt, Nguyễn Đình Tảo. Các dạng hình thái noãn bất thường và ảnh hưởng của một số yếu tố đến hình thái noãn trong thụ tinh ống nghiệm”. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2024; 535(1B); trang 150-154. <https://doi.org/10.51298/vmj.v535i1B.8410>.

[5]. Nguyen Thanh T*, **Nguyen DM***, Dinh LT, Ngoc DL, Tien NS, Nguyen MP, Nguyen VP, Minh BT, Thi BTT, Nguyen DH, Trung NK. The Relationship Between Smooth Endoplasmic Reticulum Clusters in Metaphase II Oocytes and Embryological and Birth Outcomes in Infertile Couples. *Int. J. Gen. Med.* 2024; 17:3269-3277. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S469626>. (*These authors contributed equally to this work).

Ngày 09 tháng 06 năm 2025

Người hướng dẫn luận án

Nghiên cứu sinh

1. Full name: Nguyen Minh Duc
2. Gender: Male
3. Date of birth: 26th Feb 1985
4. Place of birth: Hanoi
5. Admission decision number: Decision No. 3972/QD-DHKHTN dated November 24th, 2016 of the Hanoi University of Sciences, Vietnam National University, Hanoi
6. Changes during training process: Decision to extend No. 567/QD-DHKHTN dated February 14th, 2020, Decision to extend No. 3178/QD-DHKHTN dated November 18th, 2021 and Decision to return PhD students to their workplace No. 1687/QD-DHKHTN dated June 1, 2023.
7. Official thesis title: Research on the human oocyte and embryo morphology in *in vitro* fertilization.
8. Major: Human and Animal Physiology.
9. Code: 9420101.04
10. Scientific supervisors: Main supervisor: Prof. Nguyen Dinh Tao
Secondary supervisor: Assoc. Prof. Trinh Hong Thai

11. Summary of the new findings of the thesis

- Fourteen abnormal features of oocyte morphology were identified in 10,116 mature oocytes collected from 788 patients undergoing *in vitro* fertilization (IVF) including: abnormal oocyte shape, dark ZP (Zona pellucida), abnormally shaped ZP, narrow PVS (perivitelline space), large PVS, granular PVS, fragmented PB (polar body), large PB, abnormally shaped PB, CLCG (Centrally located cytoplasmic granulation), HG (heterogeneous granulation), VAC (vacuole), SER (Smooth endoplasmic reticulum) and RF (refractile body). In 10,116 oocytes, the most common oocyte morphologies included HG (36.5%), granular PVS (30.5%), and fragmented PB (29.2%). In addition, HG (24.9%), fragmented PB (14.2%) and CLCG (14.2%) oocytes were commonly found in the group of oocytes with one abnormality. Abnormal PVS oocytes combined with abnormal PB (13.3%), abnormal PVS oocytes combined with abnormal CG (cytoplasmic granulation - including CLCG and HG) (21.3%), and abnormal PB oocytes combined with abnormal CG (21.4%) accounted for a high proportion in the group of oocytes with two abnormalities. These are the first analyses conducted in Vietnam on the distribution of oocyte morphology according to the number of abnormalities.

- Factors related to oocyte morphology included: total dose of FSH (Follicle stimulating hormone), methods for inducing final oocyte maturation, number of retrieved oocytes, and the mature oocyte rate. Among these factors, the possibility of abnormal oocytes was higher in the group with a total dose of FSH above 2500IU (international unit), the group using agonist trigger, the group with 15 or less retrieved oocytes, and the group with the mature oocyte rate

of 75% or less. No statistically significant association was found between maternal age and oocyte morphology ($p>0.05$). The factors of total dose of FSH and agonist trigger related to oocyte morphology were also reported for the first time in Vietnam.

- Fertilization rate and quality of day two embryos according to some oocyte morphological features: Fertilization rate (83.3% - 90.6%) increased compared to the control group (73.2%) in the oocyte morphology groups: Oocytes with only large PVS (90.6%), granular PVS oocytes combined with fragmented PB (90.3%), granular PVS oocytes combined with HG (89.1%), fragmented PB oocytes combined with HG (83.8%). The rate of good day two embryos (68.7% - 75.0%) increased compared to the control group (49.7%) in the groups: granular PVS oocytes combined with fragmented PB (75.0%), granular PVS oocytes combined with HG (78.0%), fragmented PB oocytes combined with HG (68.7%). In contrast, the rates of fertilization and good day two embryos decreased in the group of only large PB oocytes compared to the control group by 44.4% and 25.0%, respectively. In addition, these rates of other morphological abnormal groups were not different from those of the control group.

- Effect of oocyte morphology on the rate of fertilization and quality of day two embryos: granular PVS oocytes increased the rate of fertilization. Granular PVS, fragmented PB and HG oocytes increased the rate of good day two embryos. On the contrary, large PB and CLCG oocytes reduced the fertilization ability. Other abnormal oocyte morphological groups had no effect on the rate of fertilization and quality of day two embryos.

12. Practical applicability:

- The results can be applied to help clinicians and embryologists predict the treatment results and counseling for infertile couples after the oocyte retrieval process; not all abnormal oocytes reduce the fertilization rate and the quality of day two embryos. In addition, the predictive value of oocyte morphology will provide more information for the subsequent ovarian stimulation.

- The total dose of FSH need to be considered and individualized when using exogenous FSH for each patient.

- The quality of day two embryos is influenced by oocyte morphology, so oocyte morphology can be considered as a criterion for the embryo selection if the embryo quality is equivalent.

13. Further research directions:

- Research the influence of oocyte morphology on blastocyst quality and other obstetric outcomes.

- Research the influence of oocyte morphology on embryo morphokinetics, thereby examining the relationship to the embryo genetic quality through preimplantation genetic testing.

14. Thesis-related publications:

[1]. Mai AD, Harton GL, Quang VN, Van HN, Thi NH, Thuy NP, Le Thi TH, **Minh DN**, Quoc QT. “Development and clinical application of a preimplantation genetic testing for monogenic disease (PGT-M) for beta thalassemia in Vietnam”. *J Assist Reprod Genet.* 2021. Feb;38(2):365-374. doi: 10.1007/s10815-020-02006-y. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216308; PMCID: PMC7884556.

[2]. **Nguyễn Minh Đức**, Đặng Tiến Trường, Nguyễn Thanh Tùng. “Ảnh hưởng của lưới nội chất trơn (SERs - smooth endoplasmic reticulum aggregates) đối với noãn trưởng thành đến kết quả của chu kỳ IVF”. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022; 518 trang 143 đến 146.

[3]. **Nguyễn Minh Đức**, Trịnh Hồng Thái, Nguyễn Phan Cẩm Trang, Nguyễn Đình Tảo. “Bất thường bào tương noãn có hạt sậm ảnh hưởng đến kết cục của thụ tinh trong ống nghiệm”. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2024; 535(1B); trang 25-29.

[4]. **Nguyễn Minh Đức**, Trịnh Hồng Thái, Lại Thị Tuấn Việt, Nguyễn Đình Tảo. Các dạng hình thái noãn bất thường và ảnh hưởng của một số yếu tố đến hình thái noãn trong thụ tinh ống nghiệm”. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2024; 535(1B); trang 150-154. <https://doi.org/10.51298/vmj.v535i1B.8410>.

[5]. Nguyen Thanh T*, **Nguyen DM***, Dinh LT, Ngoc DL, Tien NS, Nguyen MP, Nguyen VP, Minh BT, Thi BTT, Nguyen DH, Trung NK. The Relationship Between Smooth Endoplasmic Reticulum Clusters in Metaphase II Oocytes and Embryological and Birth Outcomes in Infertile Couples. *Int. J. Gen. Med.* 2024; 17:3269-3277.

<https://doi.org/10.2147/IJGM.S469626>. *These authors contributed equally to this work.

Date: June 9th, 2025

Supervisor

PhD Student