

Огляди літератури

УДК 618.177-089.888.11

DOI

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

©С. В. Хміль, М. С. Хміль

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
Медичний центр ПП «Клініка професора С. Хміля»*

РЕЗЮМЕ. Проаналізовано сучасні підходи до діагностики та лікування безпліддя з використанням допоміжних репродуктивних технологій. Особливої ваги набуває проблема безпліддя в розвиненому суспільстві. Незважаючи на те, що методи лікування безпліддя постійно вдосконалюються, актуальність проблеми дедалі більше зростає, оскільки спостерігається зниження репродуктивного потенціалу населення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: репродуктивна медицина, допоміжні репродуктивні технології, безпліддя.

Вступ. Демографічна ситуація в Україні на сьогоднішній день є вкрай складною. Свіченням цього є зростання показників смертності та зниження народжуваності. Все це пов'язано з негативною економічною ситуацією та шкідливим впливом екологічних факторів на репродуктивну систему, що призводить до безпліддя. Кожна п'ята подружня пара не може самостійно зачати дитину, а це складає 20 %. Серед населення України, де частка жінок фертильного віку становить 12,5 млн, приблизний показник безплідних пар складає близько 2 млн [1, 2].

Тому лікування безпліддя є важливою демографічною та соціально-економічною проблемою в усьому світі, для вирішення якої використовуються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ, англ. Assisted Reproductive Technology – ART). ДРТ – це сукупність методик лікування безпліддя, які включають різного роду маніпуляції з гаметами, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних клітин, процеси запліднення і розвитку ембріонів до переносу їх у матку здійснюються в умовах *in vitro*. Сьогодні це не тільки способи подолання різних форм чоловічого та жіночого безпліддя, а й можливість профілактики і лікування спадкових захворювань за допомогою преімплантатної молекулярної діагностики та клітинних технологій, що набувають стрімкого розвитку в останні десятиліття [2, 13].

Одне із перших повідомлень про можливість нормального розвитку яйцеклітин ссавців поза організмом – *in vitro* – було вперше опубліковано у 1934 р. науковцями лабораторії загальної фізіології Гарвардського університету Pincus і Enzmann [3, 4]. Однак до 1959 р. не було беззаперечних доказів того, що запліднення «поза організмом» дійсно «працює». Завдячуючи досягненням у галузі ембріології і розвитку мікроскопії в 1959 р. лікар М. Chang шляхом штучного запліднення отримав дитинчат ссавців (кроликів) [5]. Таким чином був відкритий шлях для подальшого розвитку штучного запліднення у людей. Етапи розвитку запліднення *in vitro* пов'язані з науково-технічним

прогресом у більшій мірі, ніж інші галузі медицини, адже для здійснення цього необхідний високий рівень розвитку технологічної науки та фармакології.

У 1965 р. R. Edwards і Georgeanna і Howard Jones вперше запліднили людську яйцеклітину *in vitro*. А в 1976 р. R. Edwards і P. Steptoe повідомили про першу вагітність після перенесення пацієнтці ембріона на стадії морули, але вагітність була позаматковою [6].

На сьогоднішній день основоположниками сучасного методу запліднення *in vitro* є британські вчені – біолог (ембріолог) R. Edwards та акушер-гінеколог P. Steptoe, які у 1978 р. вперше у пацієнтки Леслі Браун з абсолютним трубним фактором безпліддя успішно провели операцію запліднення *in vitro*, у результаті якої у неї народилася дочка Луїза Браун, яка у 2004 р. народила свою першу дитину, зачату природним шляхом [7]. Ця подія стала революційною у світі медицини. Через 30 років після народження першої дитини, зачатої за допомогою запліднення *in vitro*, автори були удостоєні Нобелівської премії з фізіології і медицини «за розробку технології штучного запліднення».

В Україні перша вдала спроба екстракорпорального запліднення була здійснена в Харкові у 1990 році, в результаті 19 березня 1991 року народилась дівчинка [1].

Успіхи процедур екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) стали поштовхом для стрімкого вдосконалення існуючих та відкриття і впровадження нових ефективних методик ДРТ.

Наступне десятиліття увінчане багатьма інноваційними відкриттями. На початку 1980-х була введена кріоконсервація, а в 1983 р. народилась перша дитина після переносу кріоконсервованих ембріонів [8].

До 1985 року, було багато нових, «перших» в даній галузі, відкриттів, у тому числі, повідомлення про першу вагітність з використанням сперми, отриманої в результаті біопсії придатків [9], перший опис середовища для культивування ембріонів (Human Tubal Fluid) [10].

У 80-х роках для контрольованої супероуляції почали використовувати гонадотропіни,

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

активно розвивалась ультразвукова діагностика [13]. В кінці 1980-х було впроваджено методику мікрomanipуляції з людськими гаметами та ембріонами та повідомлено про першу вагітність після інтрацитоплазматичного введення сперматозоїда (IKCI), а також почали успішно застосуватись технології дозрівання ооцитів *in vitro* [11, 12].

Безпліддя у шлюбі стало великою медико-соціальною проблемою сучасності. Безплідною подружньою парою є та, у якої за бажання мати дитину, при активних статевих стосунках без використання контрацептивних засобів зачаття не настає протягом дванадцяти місяців. Вважається, що вагітність настає за умови регулярних (2–3 рази на тиждень) статевих стосунків протягом 1 року у подружніх пар, які не використовують контрацептиви [15, 34].

Розрізняють абсолютне безпліддя, коли в організмі є такі зміни, за яких вагітність абсолютно неможлива (відсутність матки, яєчників), та відносне, коли до безпліддя призводять причини, які можна усунути. Крім того, розрізняють *первинне безпліддя* (у випадку, коли в анамнезі не відбувалось зачаття) і *вторинне* (наявність зачаття в минулому) [34].

Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, існує 22 причини жіночого безпліддя і 16 – чоловічого. Якщо причиною безплідного шлюбу є те чи інше захворювання в організмі жінки, то говорять про жіноче безпліддя, воно зустрічається в 40 % випадків. Найчастіше причиною жіночого безпліддя є ендокринні захворювання, які пов'язані з порушенням овогенезу та процесу овуляції. На безпліддя страждають хворі з різними формами гіперпролактинемії, гіперандрогенії, із синдромом полікістозних яєчників, постпубертатною формою адреногенітального синдрому та з іншими формами ендокринних розладів. Значна кількість випадків безпліддя є результатом розладу ендокринної функції яєчників, причому ці порушення можуть бути як первинними, так і вторинними внаслідок перенесеного запалення. В яєчниках порушуються циклічні процеси, виникає ановуляція або сповільнення дозрівання фолікула з неповноцінною лютеїновою фазою. Ендокринне безпліддя виникає також при розладах функції гіпоталамо-гіпофізарної системи. При безплідді ендокринного ґенезу нерідко є порушення менструального циклу у вигляді аменореї, гіпоменструального синдрому, маткових кровотеч [19, 30, 34].

Трубний і перитонеальний фактори на сьогоднішній день є причиною безпліддя у 25–35 % жінок. До цього призводить спайковий процес у малому тазі, що викликає перегин труб при збереженні їх прохідності. Трубне безпліддя зумовлене анатомо-функціональними порушеннями у маткових трубах. Непрохідність маткових труб нерідко виникає після гонорейного сальпінгіту, проте може бути наслідком й неспецифічного запального процесу. Запальні процеси можуть бути причиною не лише непрохідності маткових труб, а й дистрофічних змін у їх стінці, порушення перистальтики. Велике значення в етіології без-

плідності мають аборти, тому що вони викликають запальні процеси у слизовій оболонці матки з наступними дистрофічними змінами, що перешкоджає імплантації. Сальпінгофорити можуть призводити до порушення овуляції, а якщо вона відбувається, то спайковий процес не дає можливості яйцеклітині потрапити в трубу [2, 30, 34].

Безпліддя може бути зумовлене станом слизової оболонки матки, коли внаслідок перенесених запальних процесів, повторних вишкрібань стінок порожнини матки, дії припікаючих хімічних речовин ендометрій зазнає дистрофічних змін, що перешкоджає процесу імплантації і призводить до маткової форми аменореї. Імунологічна форма безпліддя, яка зумовлена утворенням антиспермальних антитіл (AsAb) у чоловіка або жінки, трапляється відносно рідко. Її частота складає 2 % серед усіх форм безпліддя. Проте серед пар із нез'ясованою етіологією неплідності при подальшому обстеженні у 10–15 % виявляють як причинний фактор антитіла до сперми [15, 34].

Чоловічий фактор вважається причиною безплідного шлюбу в тому випадку, якщо жінка здорова, а чоловік має порушення в утворенні чи дозріванні сперматозоїдів, запліднюючій здатності сперми, сексуальній чи еякуляторній функції. Чоловіче безпліддя складає 40 % безплідних шлюбів [14, 15, 17, 18].

Причиною чоловічого безпліддя може бути порушення сперматогенезу як наслідок перенесеного запального процесу, травм, інфекційних захворювань у дитинстві (особливо епідемічного паротиту), уrogenітальних інфекцій у вигляді орхіту та епідидиміту (гонорея), наявності крипторхізму, варикоцеле, а також інтоксикації алкоголем, хімічними агентами. Часто безпліддя є результатом дії іонізуючої радіації, електромагнітного випромінювання, високої температури. Велике значення у розвитку безпліддя у чоловіків мають вірус простого герпесу та хламідійна інфекція, при якій сперма може переносити інфекцію у жіночі статеві органи. Безпліддя виникає також при виснажливих захворюваннях печінки, нирок, легень, ендокринній патології (цукровий діабет, хвороба Іценка-Кушинга) [15, 19, 30, 34].

При дослідженні сперми можна виявити азооспермію (відсутність сперматозоїдів), некроспермію (мертві сперматозоїди), олігоспермію (зменшення кількості сперматозоїдів), тератозооспермію (переважання патологічно змінених форм сперматозоїдів), а також визначити ступінь фрагментації ДНК сперматозоїдів [19, 34, 35].

Враховуючи те, що у багатьох випадках причиною безпліддя є захворювання обох: як чоловіка, так і жінки, так зване комбіноване безпліддя, необхідне комплексне обстеження подружньої пари гінекологом та андрологом. У деяких випадках необхідні консультації терапевта, ендокринолога, уролога та сексопатолога [15, 17, 19, 20]. Бувають випадки, коли причиною безпліддя в хворих є не одне захворювання, а сукупність

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

декількох. Також безпліддя може зустрічатись і серед здорових та добре сумісних пар [15, 19].

Загальна характеристика методів ДРТ. За допомогою ДРТ можна подолати практично всі відомі форми безпліддя [15, 16, 18, 19].

До складу допоміжних репродуктивних технологій належать:

- Інсемінація;
- Запліднення *in vitro* – ЗІВ;
- Ін'єкція сперматозоїда в цитоплазму яйцеклітини (ооцита) – ICSI;
- Відбір максимально якісного сперматозоїда в результаті морфологічного аналізу (MCOMЕ) для якіснішого проведення ICSI – метод ІMSI ;
- PІCSI (від англ. PІCSI – Petri Dish ICSI, чашка Петрі для ICSI) це допоміжний метод відбору сперматозоїда для проведення процедури ICSI.
- Біопсія яєчка – метод хірургічної діагностики й лікування чоловічого безпліддя (PESA, TESA, MESE).
- Допоміжний хетчинг (надсичення оболонки ембріона);
- Біопсія ембріона з подальшою преімплантаційною генетичною діагностикою (PGD);
- Неінвазивні методи дослідження ембріонів (протеомний та метаболітний аналіз);
- Вітрифікація (метод криоконсервації ембріонів та ооцитів);
- Донація сперми;
- Донація ооцитів;
- Сурогатне материнство.

Інсемінація – це метод лікування безпліддя, при якому здійснюється введення сперми чоловіка або донора в порожнину матки під час овуляції, що дає можливість подолати шийковий фактор безпліддя. Для інсемінації необхідна попередня підготовка сперми. В сучасних умовах процедура може виконуватись як в природному циклі, так і шляхом індукції овуляції. Інсемінацію проводять протягом одного менструального циклу в періовуляторний період. Для жінок з нормальною менструальною функцією і повноцінною овуляцією достатньо однієї інсемінації. Однак через труднощі з точним встановленням часу овуляції роблять 2–3 процедури. У цьому випадку завдяки тривалій функціональній здатності сперматозоїдів (72 год) ймовірність запліднення зростає [21, 34].

Запліднення *in vitro* (ЗІВ) – запліднення яйцеклітини поза організмом жінки («в пробірці»), складається з декількох етапів:

- Обстеження пацієнтів;
- Індукція суперовуляції;
- Пункція фолікулів;
- Запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів;
- Перенос ембріонів в порожнину матки;
- Підтримка ІІ фази стимульованого менструального циклу;
- Діагностика вагітності [15, 16, 18, 19].

Метод ICSI дає змогу ефективно здійснювати лікування безпліддя подружньої пари при наявності в чоловіка вираженої олігозооспермії і ас-

тенозооспермії. Для застосування методу достатньо мати в зразку сперми лише поодинокі сперматозоїди, в той час як раніше єдиним способом отримання вагітності у таких пар було застосування донорської сперми. Використання на практиці методу ICSI підвищує ефективність лікування чоловічого безпліддя і дає змогу чоловікові мати генетично рідну дитину. В зв'язку з впровадженням методу ICSI успішно застосовується техніка отримання окремих сперматозоїдів у чоловіків з азооспермією, некрозооспермією та аспермією шляхом прямої транскутанної аспірації сперматозоїдів із яєчка.

Біопсія яєчка – метод хірургічної діагностики й лікування чоловічої безплідності (PESA, TESA, MESE). Ця методика не є складною з хірургічної точки зору. Як правило, при обструктивній азооспермії в більшості випадків вдається отримати достатню кількість сперматозоїдів для виконання процедури ICSI [16, 19, 22].

Метод ІMSI є виключно допоміжним для ефективного проведення методики ICSI. За даними ESHRE, вірогідність настання вагітності при методиці ICSI складає близько 35 %. Технологія ІMSI заснована на якісній оцінці сперми, після чого результативність ЕКЗ+ICSI значно підвищується. При цьому методі в лабораторії проводиться скринінг сперматозоїда перед введенням в яйцеклітину під мікроскопом з потужним збільшенням (7000-кратним і більше). Тут в першу чергу враховується морфологія сперматозоїда і його правильна будова [22].

Метод PІCSI. Метод практично не відрізняється від ІKCI і може використовуватися в поєднанні з ІMCI. При застосуванні цього методу сперматозоїд проходить додаткову «перевірку на зрілість». Тільки сперматозоїд, здатний до запліднення, взаємодіє з гіалуроновою кислотою. Сперматозоїди, не здатні до запліднення, не містять специфічних рецепторів, внаслідок чого вони не вступають в контакт з гіалуроновою кислотою і, таким чином, не використовуються надалі для ІKCI. У сперматозоїдів, здатних вступати в контакт з гіалуронаном, встановлений більш низький показник хромосомних аномалій і фрагментації ДНК [23].

Допоміжний хетчинг – це процес надсичення оболонки ембріона в певну фазу його розвитку для полегшення «вилуплення» ембріона. Дана процедура може підвищити ймовірність настання вагітності. Показання до застосування даного методу: віковий фактор (жінки віком понад 37 років), наявність кількох невдалих спроб ЗІВ. Розрізняють такі варіанти хетчингу: механічний, хімічний, лазерний та за допомогою п'єзо-методики [24, 25].

Біопсія ембріона з подальшою преімплантаційною генетичною діагностикою (PGD) не є абсолютно безпечною і нерідко порушує подальший розвиток ембріона, оскільки це пов'язано із зміною цілісності оболонки ембріона (хімічним або механічним шляхом). Останнім часом для біопсії застосовується лазер, що дає змогу зменшити порушення ціліс-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

ності оболонки. Лазерним пучком робиться отвір в оболонці ембріона, через який легко, без ускладнень вивільняється бластомер [26, 27]. Зазвичай для аналізу проводиться біопсія одного бластомера у ембріона, що знаходиться на стадії дроблення (4–10 бластомерів). В останні роки спостерігається тенденція до переходу на біопсію трофектодерми (зовнішнього шару клітин) на стадії бластоцисти (п'ятий день розвитку ембріона) [27]. Преімплантаційна генетична діагностика розглядається як спосіб альтернативної пренатальної діагностики. Його головна перевага полягає в тому, що при його використанні відсутнє селективне переривання вагітності, а ймовірність народження дитини без генетичного захворювання досить висока.

Неінвазивні методи дослідження ембріонів (протеомний та метаболітний аналіз) – це методи, засновані на дослідженні метаболітів культуральних середовищ ембріонів. У результаті досліджень середовищ, в яких культивувались ембріони, було виявлено різні метаболіти життєдіяльності імплантованих ембріонів, та тих, які не імплантувались [28, 32].

Вітрифікація – це метод кріоконсервації, при якому відбувається комбінування висококонцентрованих розчинів кріопротекторів та швидкого (практично миттєвого) охолодження шляхом занурення зразків безпосередньо в рідкий азот. За рахунок цього досягається основна мета вітрифікації – мінімізація формування кристалів льоду, які можуть пошкодити структури клітини. Вітрифікація є процесом, при якому висококонцентровані розчини кріопротекторів у процесі швидкого охолодження набувають аморфного склоподібного стану без формування кристалів льоду [29].

Основні переваги вітрифікації полягають у тому, що висока концентрація кріопротекторів та велика швидкість охолодження–відтавання виключають пошкодження, зумовлені утворенням внутрішньоклітинного льоду, а також небажані осмотичні ефекти дегідратації та регідратації внаслідок позаклітинного кристалоутворення [15, 16, 29].

Донація сперми є однією з прогресивних методик лікування безпліддя. Показаннями для інсемінації чи ЗІВ спермою донора є:

- чоловіче безпліддя, обумовлене аспермією, первинною азооспермією, некро- та тератозооспермією;
- наявність генетично обумовлених спадкових захворювань у чоловіка;
- ретроградна еякуляція з відсутністю нормальних сперматозоїдів;

– відсутність статевого партнера в жінки [21].

Донація ооцитів показана жінкам, у яких в яєчниках немає яйцеклітин чи відсутні яєчники, а також при високому ризику спадкових захворювань плода. У таких випадках яйцеклітини отримують від здорової жінки-донора [30].

Сурогатне материнство. У програму сурогатного материнства включають жінок, які через патологію репродуктивної сфери не можуть виносити дитину (матка відсутня внаслідок оперативних втручань чи не може бути плодомістилицем, екстрагенітальні захворювання, велика кількість невдалих спроб екстракорпорального запліднення та ін.). Генетично рідний ембріон переносять у порожнину матки жінки, яка дала згоду виносити дитину [15, 16, 30, 34].

Велика увага надається подальшому вивченню патогенезу, профілактиці та лікуванню синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ), який є серйозним ускладненням, що виникає при проведенні стимуляції суперовуляції. Важливе значення в реалізації програми ЗІВ мають дослідження ролі ендокринних порушень, їх профілактика та корекція. Розробляються підходи для вивчення порушень функції кори надниркових залоз та різних аутоімунних станів, а також їх вплив на ефективність методу ЗІВ [15, 19, 33].

Висновок. Сьогодення та майбутнє акушерства, гінекології та репродуктивної медицини пов'язано з сучасними методами допоміжних репродуктивних технологій, які міцно увійшли в повсякденну практику лікування безпліддя. І сьогодні це не тільки спосіб подолання різних форм безпліддя, а й можливість профілактики та лікування спадкових захворювань. Незважаючи на те, що застосування сучасних методів ДРТ не дозволяє глобально вирішити демографічну ситуацію в країні, їх широке впровадження у практику та постійне вдосконалення допомагає від безпліддя багатьом подружнім парам, які ще донедавна були просто приречені на бездітність, і дає їм можливість мати своїх дітей.

З метою покращення результатів лікування безпліддя пріоритетними шляхами розвитку ДРТ є удосконалення лабораторних методів, оптимізація клінічних протоколів, обов'язкове визначення прогностичних критеріїв (репродуктивний потенціал жінки, якість ооцитів та ембріонів, рецептивність ендометрію, здатність ембріонів до імплантації тощо), а також подальший розвиток передімплантаційної молекулярної діагностики та клітинних технологій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дахно Ф. В. Сучасні репродуктивні технології: досягнення та перспективи розвитку в лікуванні безпліддя / Ф. В. Дахно, А. В. Мусієнко // Здоров'я України. – 201507. – № 148.
2. Пиріг Л. Здоров'я населення України та його охорона : мат. XI Конгресу світової федерації лікарських товариств, 28–30.08.2006 р. в м. Полтава // КПП «Друкар», 2006. – С. 5–13.

3. Pincus G. Observation on the rabbit / G. Pincus // Proc. R. Soc (Biol). – 1930. – № 107. – P. 132–132.
4. Pincus G. Can mammalian eggs undergo normal development in vitro? / G. Pincus, E. V. Enzmann // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1934. – № 20. – P. 121–124.
5. Chang M. C. Fertilization of rabbit ova in vitro / M. C. Chang // Nature. – 1959. – № 184. – P. 466–467.
6. Steptoe P. C. Preimplantation of a human embryo

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

- with subsequent tubal pregnancy / P. C. Steptoe, R.G. Edwards // *Lancet*. – 1976. – № 3. – P. 880–882.
7. Steptoe P. C. Birth after reimplantation of a human embryo / P. C. Steptoe, R. G. Edwards // *Lancet*. – 1978. – № 1. – P. 366–336.
8. Trounson A. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo // A. Trounson, L. Mohr // *Nature*. – 1983. – № 305. – P. 707–709.
9. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis / P. D. Temple-Smith, G. J. Southwick, C. A. Yates [et al.] // *J. In Vitro Fert. Embryo. Transf.* – 1985. – № 2. – P. 119–122.
10. Quinn P. Improved pregnancy rate in human in vitro fertilization with the use of a medium based on the composition of human tubal fluid / P. Quinn, J. F. Kerin, G. M. Warnes // *Fertil. Steril.* – 1985. – № 44. – P. 493–498.
11. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte / G. Palermo, H. Joris, P. Devroey, A. C. Van Steirteghem // *Lancet* – 1992. – № 4. – P. 17–18.
12. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program / K.Y. Cha, J. J. Koo, J. J. Ko [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1991. – № 55. – P. 109–113.
13. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization / N. S. Macklon, R. L. Stouffer, L. C. Giudice, B. C. Fauser // *Endocr. Rev.* – 2006. – № 27. – P. 170–207.
14. Головачев Г. Д. Наследственность человека и внутриутробная гибель / Г. Д. Головачев. – М., 1983. – 290 с.
15. Корсак В. С. Как зачать ребенка: борьба с бесплодием / В. С. Корсак, Э. В. Исакова. – М., 2003. – С. 57–115.
16. Кулаков В. И. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит: современное состояние / В. И. Кулаков, Л. Н. Кузьмичев, Ю. Е. Мосесова. – М., 2007. – С. 58.
17. Никитин А. И. Старение гамет и врожденная патология / А. И. Никитин // *Акуш.и гин.* – 1981. – № 3. – С. 6–9.
18. Leridon H. Human fertility / H. Leridon // *The Basic Components*. Chicago: Chicago University Press, 1977. – P. 98–107.
19. Кулакова В. И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / В. И. Кулакова, Б. В. Леонов. – М., 2000. – С. 5–14.
20. Balkan W. Cell Biology rev. / Balkan W., Martin R. // Ed.: J. Egoran. – 1987. – Vol. 13, No. 13. – P. 44–72.
21. Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы / Корсак В. С., Вахарловский В. Г., Исакова Э. В. [и др.]. – СПб. : ООО «Издательство Н-Л», 2002 – 32 с.
22. 2005 Treatment option for sperm- or oocyte-related fertilization failure: assisted oocyte activation following diagnostic heterologous ICSI / B. Heindryckx, J. Van der Elst, P. De Sutter [et al.] // *Hum. Reprod.* – Vol. 20. – P. 2237–2241.
23. Bavister B. D. Early history of in vitro fertilization / B. D. Bavister // *Reproduction*. – 2002. – № 124. – P. 181–196.
24. Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisting hatching using micromanipulation / J. Cohen, C. Elsner, H. Kort [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1990. – № 5. – P. 7–13.
25. Assisted hatching on assisted conception (IVF and ICSI) / S. Das, D. Blake, C. Farquhar, M. M. Seif // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Rev. 2. – CD001894.
26. Application of in-situ hybridization techniques to study human preimplantation embryos: a review // E. Coonen, A. H. Hopman, J. P. Geraedts, F. C. Ramaekers // *Hum. Reprod. Update*. – 1998. – № 4. – P. 135–152.
27. Harper J. C. The use of arrays in preimplantation genetic diagnosis and screening, / J. C. Harper, G. Harton // *Fertil. Steril.* – 2010. – № 94. – P. 1173–1177.
28. Vergouw C. G. Metabolomic profiling by near-infrared spectroscopy as a tool to assess embryo viability: a novel, non-invasive method for embryo selection / C. G. Vergouw, L. L. Botros // *Human Reproduction*. – 2008. – Vol. 23, № 7. – P. 1499–1504.
29. Granne I. British Fertility Society, Embryo cryopreservation: evidence for practice / I. Granne, T. Child, G. Hartshorne // *Hum. Fertil. (Camb)*. – 2008. – № 11. – P. 159–172.
30. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. Кулакова В. И., Леонова Б. В., Кузьмичева Л. Н. – М. : Медицинское информационное агенство, 2005. – 592 с.: ил., табл.
31. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries / G. M. Chambers, E. A. Sullivan, O. Ishihara [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – № 91. – P. 2281–2294.
32. The role of proteomics in defining the human embryonic secretome / M. G. Katz-Jaffe, S. McReynolds, D. K. Gardner, W. B. Schoolcraft // *Mol. Hum. Reprod.* – 2009. – № 15. – P. 271–277.
33. Aboulghar M. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures / M. Aboulghar, R. T. Mansour // *Hum. Reprod. Update*. – 2003. – Vol. 9, № 3. – P. 275–289.
34. Хміль С. В. Гінекологія / С. В. Хміль, З. М. Кучма, Л. І. Романчук. – Тернопіль : Підручники і посібники, 2006. – 528 с.
35. A. Borini, N. Tarozzi Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART / *Human Reproduction*. – 2006. – Vol. 21, № 11. – P. 2876–2881.

MODERN METHODS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY IN INFERTILITY TREATMENT : ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

©S. V. Khmil, M. S. Khmil

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»
Medical Center «Clinic of prof. S. Khmil»*

SUMMARY. We have analyzed new approaches to diagnosis and treatment of infertility by assisted reproductive technologies (ART). Especially this problem is very important in the developed society. In spite of the fact that ART methods of fertility treatments are constantly being improved, the urgency of the problem is growing, because of the decreasing reproductive potential of the population.

KEY WORDS: reproductive medicine, assisted reproductive technologies, infertility.

Отримано 14.10.2015