

Динамика изменения уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (усл.ед.) на фоне проводимой терапии

Группы больных	На момент развития нозокомиальной пневмонии	3 сутки	7 сутки	14 сутки
контрольная группа	58,76±0,48			
1 группа	98,87±0,68*	120,30±0,56*	105,60±0,56*	68,60±0,48*
2 группа	117,80±0,74*	184,30±0,78*	195,30±0,67*	64,50±0,47*

Примечание: * - P < 0,05 по сравнению с контрольными значениями

В таблице 4 представлены результаты исследования уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на момент исследования и в динамике проводимой терапии.

Уровень ЦИК на момент развития нозокомиальной пневмонии превышал контрольные значения в 1 группе в 1,68 раза, в группе 2 – в 2 раза. Таким образом, уровень ЦИК выше в группе пациентов с СЧМСТ + АА, в дальнейшем осложнившейся нозокомиальной пневмонией.

На 3 сутки в 1 группе произошел незначительный рост уровня ЦИК в 2,04 раза относительно исходных показателей, на 7 сутки проводимого лечения произошло снижение показателей ЦИК в 1,79 раза относительно исходных показателей, а на 14 сутки данный показатель снизился в 1,16 раза.

В группе 2 уровень ЦИК под действием терапии к 3 суткам увеличился в 1,56 раза относительно показателей на момент развития нозокомиальной пневмонии, на 7 сутки произошло увеличение уровня ЦИК в 1,06 раза относительно 3 суток, а к 14 суткам зафиксировано достоверное снижение уровня данного показателя в 1,19 раза относительно показателей 7 суток.

Таким образом, при анализе динамики изменений уровня ЦИК под действием проводимой терапии установлено, что данный показатель является достоверным маркером высокого уровня интоксикации в группе больных с СЧМСТ + АА. Имеется зависимость снижения уровня ЦИК, а значит и степени интоксикации, от характера и тяжести травмы, и от наличия алкогольного отягощения.

Библиографический список

1. Фирсов, С.А. Сочетанные черепно-мозговые и скелетные травмы, полученные в состоянии алкогольного опьянения // Мир науки, культуры, образования. – 2012. – № 6. – Ч. 2.
2. Фирсов, С.А. Современные методы диагностики сочетанных черепно-мозговых и скелетных травм // Мир науки, культуры, образования. – 2012 – № 6(37).

Bibliography

1. Firsov, S.A. Sochetannii cherepno-mozgoviih i skeletnih travmih, poluchenni v sostoyanii alkogol'nogo op'yaneniya // Mir nauki, kul'turii, obrazovaniya. – 2012. – № 6. – Ch. 2.
2. Firsov, S.A. Sovremenniye metodii diagnostiki sochetannikh cherepno-mozgovikh i skeletnih travm // Mir nauki, kul'turii, obrazovaniya. – 2012 – № 6(37).

Статья поступила в редакцию 20.11.14

УДК 616-053.2

Ustinov D.V., Cherepkova Ye.V., Antonov A.R., Aizikovich B.I., Verba O.Yu. **MODERN METHODS OF ASSISTED REPRODUCTION IN THE TREATMENT OF FEMALE AND MALE INFERTILITY.** The review is dedicated to a brief history and modern assisted reproductive technologies (ART). The authors examine the effectiveness of in vitro fertilization in Russia and abroad. The work reveals some pathogenic aspects of female and male infertility factors that influence the outcomes of ART; the influence of ART on the demographic situation is discussed. The research gives a forecast concerning the future development of ART in future. The authors suggest that further scientific and practical achievements in the sphere of rehabilitation and conservation of human reproductive function will develop in the direction of fundamental research on the molecular and genetic level, which will reveal the subtle mechanisms of the processes of folliculogenesis, ovulation, spermatogenesis, fertilization, nidation and implantation of the egg, pathological course pregnancy. The new technologies for assisted reproduction will be carried out on the basis of fundamental research in the field of reproduction and on the basis of the development of medical equipment.

Key words: assisted reproductive technology, women and male infertility.

Д.В. Устинов, врач уролог высшей категории, андролог ЗАО Медицинский Центр «Авиценна», г. Новосибирск, E-mail: india06@mail.ru; **А.Р. Антонов**, д-р мед. наук, проф., директор ГБОУ НСО «Новосибирский Центр повышения квалификации работников здравоохранения», г. Новосибирск, E-mail: pathology@mail.ru; **Е.В. Черепкова**, д-р мед. наук, сопр. ФГБУ НИИ Физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск, E-mail: india06@mail.ru; **Б.И. Айзикович**, д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной медицины НГУ, г. Новосибирск, E-mail: avicennald@gmail.com; **О.Ю. Верба**, д-р мед. наук, зам. ген. дир. ЗАО Медицинский Центр «Авиценна», г. Новосибирск, E-mail: overba@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ РЕПРОДУКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНСКОГО И МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Обзор посвящен краткой истории и современным вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), содержит анализ эффективности экстракорпорального оплодотворения в России и за рубежом. Освещены патогенетические аспекты женского и мужского бесплодия, факторы, влияющие на исходы ВРТ, влияние ВРТ на демографическую ситуацию. Делается прогноз о направлениях развития ВРТ в будущем. Авторы предполагают, что дальнейшие научно-практические достижения в вопросах восстановления и сохранения репродуктивной

функции человека будут развиваться в направлении фундаментальных исследований на молекулярном и генетическом уровне, которые позволят выявить тонкие механизмы процессов фолликулогенеза, овуляции, сперматогенеза, оплодотворения, нидации и имплантации яйцеклетки, патологического течения беременности.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, женское и мужское бесплодие.

Знаний о человеческой репродукции долго не хватало для ее эффективного регулирования, но история дает примеры вмешательства в этот процесс, направленный либо на сокращение рождаемости в определенных группах населения, либо на замещение недостаточного числа потомков конкретных родителей. Пока общество озабочено тем, как прокормить себя, преобладают задачи ограничения численности населения, но после катаклизмов, приводящих к его резкому сокращению, нарушению структуры, потребность в продолжении рода усиливается [1]. Смена традиционного типа воспроизводства населения современным и второй демографический переход поднимают проблему реализации индивидуальных репродуктивных возможностей на уровне общества и актуализируют ее, тем более что ухудшение репродуктивных характеристик человека в конце XX века достигло уровня, способного ограничить рождаемость в обществе – по оценке Всемирной организации здравоохранения, в мире 60–80 млн. пар не способны зачать ребенка без медицинской помощи, из них 4,5–5 млн. в России, то есть 15–20% населения репродуктивного возраста (15–49 лет) [2]. Особо интересны в этой связи вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Новое звучание проблеме ВРТ придали процессы демографического старения, которые на рубеже XX–XXI веков потребовали особого внимания к новым источникам повышения рождаемости. Так, в 2006–2008 годах некоммерческая корпорация RAND (Research and Development) выпустила в США серию докладов, посвященных демографическому и экономическому вкладу новых репродуктивных технологий, где высказывалось мнение о том, что без них невозможно изменить тенденции низкой рождаемости [3]. Временная и пространственная динамика ВРТ отражает тенденцию роста их применения в лечении репродуктивных нарушений и усиление влияния на рождаемость [4]. По данным всемирных обзоров вспомогательных репродуктивных технологий, в 1990 году в мире было более 1000 центров ЭКО, которые в 1991 году выполнили 138 238 циклов «оплодотворения в пробирке», а к 1995 году таких циклов стало 221 552; число беременностей после этой процедуры за этот период выросло с 26 411 до 46 583, а живорождений – с 19 319 до 33 565 [1]. В 2007 году 43 страны заявляли о применении ими методов вспомогательной репродукции для лечения бесплодия, лишь Конституционный суд Коста-Рики запретил их из-за необходимости редуцировать эмбрионы при многоплодии. Самый высокий уровень практического применения вспомогательных репродуктивных технологий отмечается в Дании (1251 цикл на 100 000 женщин 15–44 лет в год), Финляндии (1080) и Австралии (954). Самый низкий уровень – в США (237), Новой Зеландии (328) и Великобритании (396). В Европе, наиболее «обеспеченной» репродуктивными клиниками, уровень средний: 794 – в Бельгии, 667 – во Франции, 612 – в Нидерландах, 515 – в Германии. Северные страны применяют современные технологии лечения бесплодия интенсивнее других, здесь самая низкая частота в Швеции (772). Частота циклов ВРТ показывает их существенную дифференциацию по странам, а возраст участников программ говорит о стремлении государства «выровнять» возрастную структуру рождаемости; особенно ярко это проявляется в странах, которые проводят наибольшее число циклов [5].

В настоящее время известен широкий спектр высокоэффективных методов лечения бесплодия (гормональные препараты, эндоскопические методы, методы вспомогательной репродукции и т.д.), являющихся звеньями одной цепи, конечная цель которой – максимально быстрая реализация мужской и женской фертильности [6]. Эти методы не являются антагонистами, а взаимно дополняют друг друга [7; 8]. Так, например, для лечения абсолютного трубного бесплодия был предложен способ, заключающийся в оплодотворении яйцеклетки вне организма женщины с переносом эмбриона в полость матки, где и происходит его имплантация. Данная процедура получила название экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона. Показанием для проведения ЭКО является бесплодие, не поддающееся терапии, или вероятность преодоления которого с помощью ЭКО выше, чем другими методами [9].

Первоначально ЭКО проводились в естественных циклах, однако такой подход имел много недостатков: получение только

одного фолликула, высокий риск потери или получения незрелого фолликула, привязанность лаборатории к моменту спонтанной овуляции, низкая частота наступления беременности. Поэтому впоследствии ЭКО стали проводить в режиме контролируемой гиперстимуляции яичников, что позволило резко повысить частоту наступления беременности [10].

По данным Европейской ассоциации репродуктологов в Европе на сегодняшний день существует более 580 клиник, занимающихся проблемами бесплодия, в которых проводится более 290 000 циклов ВРТ в год, из них 25,5% заканчиваются родами. В США в 430 клиниках ЭКО проводится более 110 000 циклов в год с частотой наступления беременности в среднем 32,5%. В России на сегодняшний день зарегистрировано несколько десятков медицинских учреждений, в которых используются методы ВРТ и проводится до 10 000 циклов ВРТ в год, при этом частота наступления беременности составляет около 26% [11]. В то же время следует отметить, что успех ЭКО во многом зависит от причин бесплодия [12].

Разработка современных методов оплодотворения *in vivo* дала уникальную возможность прижизненного наблюдения за гаметам и доимплантационными эмбрионами человека [13]. Благодаря этому были получены новые данные о причинах нарушения репродуктивной функции при ряде форм женского бесплодия и, в первую очередь, связанных с нарушениями процессов стероидогенеза и фолликулогенеза, оплодотворения, раннего эмбриогенеза и имплантации [14 – 17].

Известно, что форма предшествующего бесплодия влияет на качество получаемых в ходе стимуляции суперовуляцией ооцитов, их способность к оплодотворению [18], морфологические характеристики эмбрионов, их дробления и развития [19], наступление беременности, особенности ее протекания и осложнений [20]. Не вызывает сомнения тот факт, что снижение частоты наступления имплантации при различных формах бесплодия наступает в результате одновременного воздействия целого комплекса причинно-следственных факторов. Эти факторы, формируя и поддерживая патологический процесс в репродуктивной системе женщины, воздействуют на развитие ооцитов и эмбрионов и/или секреторную трансформацию эндометрия как главных составляющих процесса имплантации [21].

Способность к имплантации является одной из основных интегральных характеристик оценки качества эмбрионов в программе ЭКО [22]. Показано, что наибольшая частота наступления имплантации и беременности наблюдается при переносе эмбрионов с ранним наступлением первого деления и быстрыми темпами дробления, имеющих более семи бластомеров одинаковой формы, равного размера и наличием не более 15% цитоплазматических фрагментов на 3-й день наблюдения [23]. При этом одним из важнейших критериев отбора эмбрионов для последующего переноса в полость матки является их способность к формированию бластоцисты [24]. Перенос эмбриона в стадии бластоцисты позволяет увеличить частоту наступления беременности до 50-60% случаев на эмбриоперенос [25].

Метод ЭКО, в его обычном варианте имеет весьма ограниченные возможности у бесплодных супружеских пар, инфертильность которых обусловлена крайне низкими количественными и качественными показателями спермограммы мужа, ведущими к неспособности сперматозоидов пенетрировать *zona pellucida* и оолемму ооцита и, таким образом, к невозможности оплодотворения *in vitro* [7].

Для оптимизации условий взаимодействия гамет в таких случаях ранее использовали различные способы: увеличение концентрации сперматозоидов в среде инсеминации, селекцию сперматозоидов с более высокой пенетрационной способностью, активацию подвижности сперматозоидов, уменьшение объема среды инсеминации, а также удаление клеток кумулюса, окружающих ооцит. Однако все эти процедуры, достаточно эффективные при умеренной степени олигоастеноспермии, оказались несостоятельными при более серьезных изменениях параметров спермы. Разработка же микроманипуляционных методов, облегчающих оплодотворение ооцитов *in vitro*, таких как частичное рассечение зоны пеллюцида (PZD), а позднее

субзональная инъекция сперматозоидов в перивителлиновое пространство (SUZI) имела лишь ограниченный успех – частота оплодотворения и наступления беременности оставалась чрезвычайно низкой [26]. Лишь метод механического введения сперматозоида непосредственно в цитоплазму ооцита (ICSI-ИКЦИ), внедренный в практику в начале 90-х годов, в случаях тяжелой олигоастенотератозоспермии позволил достичь высокой эффективности, выражающейся в достижении беременности с частотой, сравнимой при стандартной процедуре инсеминации *in vitro*.

По данным отчета Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) о клиническом использовании PESA в сочетании с ICSI в центрах мира, такие показатели как доля интактных после инъекции ооцитов, доля нормально оплодотворенных ооцитов и частота циклов с положительным уровнем ХГ после переноса эмбрионов составляют 92,0%, 51,1% и 29,2%, соответственно. Аналогичные показатели в TESA/ICSI циклах составляют 89,7%, 52,5% и 32,8%. Для сравнения в циклах ICSI со сперматозоидами, полученными из эякулята, частота беременности составляет 28,0% [27].

Несмотря на довольно обнадеживающие результаты применения ICSI при лечении бесплодия, обусловленного мужским фактором, необходимо подчеркнуть особое значение генетического скрининга инфертильных пациентов, нуждающихся в применении этого метода. Целым рядом исследований доказано, что мужчины с тяжелыми формами олигоастенотератозоспермии даже при нормальном кариотипе составляют группу высокого риска как носители различных генетических дефектов в половых клетках (хромосомного дисбаланса, мутаций Y-хромосомы, гомосомной анеуплоидии), которые могут передаваться потомству мужского пола, обуславливая в половозрелом возрасте аналогичную форму субфертильности или даже инфертильности у сыновей. Показана прямая корреляция между концентрацией сперматозоидов в эякуляте и частотой хромосомных аномалий, составляющей при нормозоспермии 2,2% и увеличивающейся до 5,1% – при олигозооспермии, 14,6% – при азооспермии и 20,3% – при необструктивной азооспермии [28]. При этом особое внимание уделяется молекулярным методам диагностики микроделеций в AZF-районе длинного плеча Y-хромосомы, встречающихся у 5-18% мужчин с идиопатической азооспермией или тяжелой олигозооспермией [29]. Кроме того сама процедура ICSI, включающая аспирацию ооциты, несет потенциальный генетический риск в связи с возможным нарушением мейотического веретена, что может обуславливать более высокую частоту полиплоидии, анеуплоидии или мозаицизма в эмбрионах после ICSI, чем после классического оплодотворения *in vitro* [30]. Принимая во внимание факт, что частота рождения детей с хромосомными аномалиями у инфертильных мужчин в 10 раз выше по сравнению с общей популяцией [31], в случае наступления бере-

менности после выполнения ICSI должна быть рекомендована пренатальная диагностика.

Общая потребность в репродуктивных технологиях определяется двумя составляющими: медицинской и социальной [32]. Медицинская связана с состоянием здоровья населения и необходимостью коррекции репродуктивной функции, а социальная – с принципиальной возможностью применения ВРТ как способа человеческой репродукции. Бесплодие не сопряжено с непосредственной угрозой жизни, и процедуры коррекции репродуктивной функции в России, в отличие от аборт, до 2013 года не входили в сферу обязательного медицинского страхования, то есть были платными. При этом стандарты добровольного медицинского страхования практически исключают из полисов лечение бесплодия из-за его низкой рентабельности и высокой степени риска. Это усиливает коммерциализацию рынка ВРТ, делая его привлекательным для небольших клиник, способных проводить 1000–1500 циклов в год, позиционирующих себя в сегменте «элит» с соответствующей ценовой политикой.

Хотя количественное влияние ВРТ на увеличение суммарной рождаемости пока относительно невелико – максимальная доля новорожденных, появившихся на свет после их применения, составила 4,2 % (Дания, 2002 год), затраты общества на каждое такое рождение на порядок ниже, чем затраты на стимулирование рождений у пар, которым репродуктивные технологии не требуются; при этом улучшение качества жизни после рождения желанных детей несомненно [33]. Углубление негативных демографических тенденций, старение населения, выдвигают на первый план социально-экономические последствия вспомогательной репродукции, связанные с тем, что государственное финансирование таких технологий представляет собой не расходы, а инвестиции в человеческий капитал с пожизненной прибылью для общества. Поэтому некоторые страны расширили государственную поддержку ВРТ для компенсации низкой рождаемости.

Таким образом, обобщая данные литературы, можно заключить, что дальнейшие научно-практические достижения в вопросах восстановления и сохранения репродуктивной функции человека, видимо, будут развиваться в следующих основных направлениях: это будут фундаментальные исследования на молекулярном и генетическом уровне, позволяющие выявить тонкие механизмы процессов фолликулогенеза, овуляции, сперматогенеза, оплодотворения, нидации и имплантации яйцеклетки, патологического течения беременности [34]. Знания вышеуказанных механизмов обусловят эффективное проведение целого ряда профилактических и лечебных мероприятий в восстановлении и сохранении репродуктивной функции у женщин и мужчин, а разработка новых вспомогательных репродуктивных технологий будет осуществляться как на базе фундаментальных исследований в области репродукции, так и на основе развития медицинской техники.

Библиографический список

1. Русанова, Н.Е. Репродуктивные возможности демографического развития. – М., 2008.
2. Гаспаров, А.С. Репродуктивное здоровье. Бесплодие как медико-социальная проблема (клиническая лекция) / А.С. Гаспаров, Т.А. Назаренко. – М., 2000.
3. Grant J., Hoorens S., Gallo F., Cave J. Should ART be Part of a Population Policy Mix? A Preliminary Assessment of the Demographic and Economic Impact of Assisted Reproductive Technologies // Prepared for 22 nd Annual Meeting of ESHRE. 18–21 June 2006, Prague. // http://www.rand.org/pubs/documented_briefings/2006/RAND_DB507.pdf IFFS Surveillance 07 // Fertility&Sterility. 2007. – Vol. 87. – № 4. – April.
4. Акопян, А.С. Биосоциальные аспекты репродукции человека и приоритеты демографической политики // Проблемы репродукции. – 2008. – № 3.
5. Гинзбург, Б.Г. Медико-демографические аспекты репродуктивных потерь Проблемы репродукции. – 2010. – № 6.
6. Адамсон, Г.Д. Эндометриоз, бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) (пер. с англ. О.Л. Глазковой) // Проблемы репродукции. – 2009. – № 5.
7. Кулаков, В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. – ГЭОТАР-Медиа, 2006.
8. Кулаков, В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении женского и мужского бесплодия // Бесплодный брак; под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М., 2005.
9. Кузьмичев, Л.Н. Новые вспомогательные репродуктивные технологии / Л.Н. Кузьмичев, К.А. Яворовская // Клиническая гинекология; под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М., 2007.
10. Амирова, А.А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы) / А.А. Амирова, Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишинева // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1.
11. Аншина, М.Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее // Проблемы репродукции. – 2002. – № 3. – Т. 8.
12. Келлэт, Е.П. Бесплодие неясного генеза: фокус современных научных исследований (обзор литературы) / Е.П. Келлэт, Е.И. Корнеева, А.В. Шуршалина // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2.
13. Козлов, В.А. Зависимость частоты оплодотворения ооцитов в культуре от морфологических характеристик сперматозоидов человека / В.А. Козлов, О.А. Воробьева, О.А. Леонтьева // Цитология. – 2001. – № 3.
14. Никитин, А.И. Факторы неудач в программах вспомогательной репродукции // Проблемы репродукции. – 1995. – № 2.
15. Радзинский, В.Е. Бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение в свете контраверсии // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1.
16. Охтырская, Т.А. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии (обзор литературы) / Т.А. Охтырская, К.А. Яворовская, А.В. Шуршалина, Г.А. Назаренко // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2.

17. Brandes M., Hamilton C.J.C.M., van der Steen J.O.M. et al. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26(2).
18. Diedrich K., Fauser B.C., Devroey P., Griesinger G.; Evian Annual The role of the endometrium and embryo in human implantation//Hum Reprod Update. – 2007. – Vol. 13. – № 4.
19. Fauser B.C.J.M., Nargund G., Andersen A.N. et al. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later//Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25 (11).
20. Сидельникова, В.М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности // Гинекология. – 2008. – № 5. – Т.10.
21. Garrido N., Navarro J., Garcia-Velasco J., Remohi J. et al. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility // Hum Reprod Update. – 2001. – Vol. 8. – № 1.
22. Hoozemans D.A., Schats R., Lambalk C.B. et al. Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology // Reprod Biomed Online. – 2004. – Vol. 9.
23. Alicani M., Calderon G., Tomkin G., Garrisi J. et al. Cleavage anomalies in early human embryos and survival after prolonged culture in vivo. Hum Reprod 2000; 15: 12: 2634–2643.
24. Fisch J.D., Rodriguez H., Ross R., Overby G. et al. The graduated embryo score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage – stage embryos. Hum Reprod 2001; 16: 9: 1970–1975.
25. Lundin K., Bergh C., Hardarson T. Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF. Hum Reprod 2001; 16: 12: 2652–2657.
26. Malter H., Cohen J. Partial zona dissection of the human oocyte, a non-trauma method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration // Fertil. Steril. – 1989. – Vol. 51.
27. Hovatta O., Foudila J., Sieberg R., Johansson K., Smitten K., Reima D. Pregnancy resulting from intracytoplasmic injection of spermatozoa from a frozen-thawed testicular biopsy specimen // Human Reproduction. – 1996. V. 11.
28. Baschat, A.A., Schwinger, E. and Diedrich, K. Assisted reproductive techniques—are we avoiding the genetic issues? // Hum. Reprod. – 1996. – № 10.
29. Андрология: мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / под ред. Э. Нишлара, Г.М. Бере. – М., 2005.
30. Pryor, J.L., Kent-First M., Muallem, A. et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336.
31. Munné S., Dailey T., Sultan KM, et al. The use of first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy // Hum Reprod. – 1995. Vol. 10.
32. Кулаков, В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Consilium medicum. – 2007. – № 2.
33. Русанова, Н.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемы, демографические перспективы. – 2013. – № 1. – Т. 11.
34. Joffe, M. What happened to human fertility ? // Human Reprod. – 2010. – Vol. 25.

Bibliography

1. Rusanova, N.E. Reproductivnihe vozmozhnosti demograficheskogo razvitiya. – М., 2008.
2. Gasparov, A.S. Reproductivnoe zdorov'ye. Besplodie kak mediko-social'naya problema (klinicheskaya lekciya) / A.S. Gasparov, T.A. Nazarenko. – М., 2000.
3. Grant J., Hoorens S., Gallo F., Cave J. Should ART be Part of a Population Policy Mix? A Preliminary Assessment of the Demographic and Economic Impact of Assisted Reproductive Technologies // Prepared for 22 nd Annual Meeting of ESHRE. 18-21 June 2006, Prague. // http://www.rand.org/pubs/documented_briefings/2006/RAND_DB507.pdf IFFS Surveillance 07 // Fertility&Sterility. 2007. – Vol. 87. – № 4. – April.
4. Akopyan, A.S. Biosocialnihe aspektih reprodukciy cheloveka i prioritnih demograficheskoy politiki // Problemih reprodukciy. – 2008. – № 3.
5. Ginzburg, B.G. Mediko-demograficheskie aspektih reproductivnihk poterj Problemih reprodukciy. – 2010. – № 6.
6. Adamson, G.D. Ehdometriozy, besplodie i vspomogatelnihe reproductivnihe tekhnologii (VRT) (per. s angl. O.L. Glazkovoyj) // Problemih reprodukciy. – 2009. – № 5.
7. Kulakov, V.I. Besplodniyh brak. Sovremennihe podkhodih k diagnostike i lecheniyu. – GEHOTAR-Media, 2006.
8. Kulakov, V.I. Lecheniye zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatelnihe reproductivnihe tekhnologii v lechenii zhenskogo i muzhskogo besplodiya // Besplodniyh brak; pod red. V.I. Kulakova, B.V. Leonova. – М., 2005.
9. Kuzmichev, L.N. Novihe vspomogatelnihe reproductivnihe tekhnologii / L.N. Kuzmichev, K.A. Yavorovskaya // Klinicheskaya ginekologiya; pod red. prof. V.N. Prilepskiy. – М., 2007.
10. Amirova, A.A. Faktorih, vliyayut' na iskhodih EhKO (obzor literaturih) / A.A. Amirova, T.A. Nazarenko, N.G. Mishieva // Problemih reprodukciy. – 2010. – № 1.
11. Anshina, M.B. VRT: proshloe, nastoyatee, buduthee // Problemih reprodukciy. – 2002. – № 3. – Т. 8.
12. Kelleht, E.P. Besplodie neyasnogo gena: fokus sovremennihk nauchnihk issledovaniy (obzor literaturih) / E.P. Kelleht, E.I. Korneeva, A.V. Shurshalina // Problemih reprodukciy. – 2010. – № 2.
13. Kozlov, V.A. Zavisimost' chastotih oplodotvoreniya oocitov v kul'ture ot morfologicheskikh kharakteristik spermatozoidov cheloveka / V.A. Kozlov, O.A. Vorobjeva, O.A. Leontjeva // Citologiya. – 2001. – № 3.
14. Nikitin, A.I. Faktorih neudach v programmakh vspomogatelnoy reprodukciy // Problemih reprodukciy. – 1995. – № 2.
15. Radzinskiy, V.E. Besplodie i ehstrakorporalnoe oplodotvoreniye v svete kontraversii // Akusherstvo i ginekologiya. – 2006. – № 1.
16. Okhtirskaya, T.A. Implantacionnihe poterj v programmakh EhKO: rolj nasledstvennoy i priobretennoy trombofilii (obzor literaturih) / T.A. Okhtirskaya, K.A. Yavorovskaya, A.V. Shurshalina, G.A. Nazarenko // Problemih reprodukciy. – 2010. – № 2.
17. Brandes M., Hamilton C.J.C.M., van der Steen J.O.M. et al. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26(2).
18. Diedrich K., Fauser B.C., Devroey P., Griesinger G.; Evian Annual The role of the endometrium and embryo in human implantation//Hum Reprod Update. – 2007. – Vol. 13. – № 4.
19. Fauser B.C.J.M., Nargund G., Andersen A.N. et al. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later//Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25 (11).
20. Sidelnikova, V.M. Infekciya kak faktor riska nevinashivaniya beremennosti // Ginekologiya. – 2008. – № 5. – Т.10.
21. Garrido N., Navarro J., Garcia-Velasco J., Remohi J. et al. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility // Hum Reprod Update. – 2001. – Vol. 8. – № 1.
22. Hoozemans D.A., Schats R., Lambalk C.B. et al. Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology // Reprod Biomed Online. – 2004. – Vol. 9.
23. Alicani M., Calderon G., Tomkin G., Garrisi J. et al. Cleavage anomalies in early human embryos and survival after prolonged culture in vivo. Hum Reprod 2000; 15: 12: 2634–2643.
24. Fisch J.D., Rodriguez H., Ross R., Overby G. et al. The graduated embryo score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage – stage embryos. Hum Reprod 2001; 16: 9: 1970–1975.
25. Lundin K., Bergh C., Hardarson T. Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF. Hum Reprod 2001; 16: 12: 2652–2657.
26. Malter H., Cohen J. Partial zona dissection of the human oocyte, a non-trauma method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration // Fertil. Steril. – 1989. – Vol. 51.
27. Hovatta O., Foudila J., Sieberg R., Johansson K., Smitten K., Reima D. Pregnancy resulting from intracytoplasmic injection of spermatozoa from a frozen-thawed testicular biopsy specimen // Human Reproduction. – 1996. V. 11.
28. Baschat, A.A., Schwinger, E. and Diedrich, K. Assisted reproductive techniques—are we avoiding the genetic issues? // Hum. Reprod. – 1996. – № 10.
29. Андрология: мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. – М., 2005.
30. Pryor, J.L., Kent-First M., Muallem, A. et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336.
31. Munné S., Dailey T., Sultan KM, et al. The use of first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy // Hum Reprod. – 1995. Vol. 10.
32. Kulakov, V.I. Reproductivnoe zdorov'ye naseleniya Rossii // Sonsilium medicum. – 2007. – № 2.
33. Русанова, Н.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемih, demograficheskie perspektivih. – 2013. – № 1. – Т. 11.
34. Joffe, M. What happened to human fertility ? // Human Reprod. – 2010. – Vol. 25.

Статья поступила в редакцию 20.12.14