

©У. С. Дорофеева, О. Г. Бойчук

ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА НЕПЛІДДЯ ЖІНОК СТАРШОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Безпліддя у шлюбі – проблема, що посідає особливе місце в сучасній медицині. Про актуальність цієї проблеми в Україні переконливо свідчить демографічна ситуація, яка за останні роки вкрай загострилася. Це зумовлено зменшенням народжуваності, збільшенням абортів, невиношуванням та безплідністю. Частота безплідного шлюбу серед подружніх пар репродуктивного віку в нашій країні складає 10–15 %, в окремих регіонах цей показник наближається до 20 % – критичного рівня, який негативно впливає на демографічні показники. Частота настання вагітності прямо залежить від віку пацієнток і знижується в 3,3 раза із збільшенням віку від 19 до 48 років. В основі зменшення здатності до зачаття лежать тонкі механізми, пов'язані з погіршенням якості ооцитів. Відмічене збільшення з віком частоти атретичних ооцитів і дегенеруючих ембріонів, мабуть, пов'язане зі зростанням генетичних порушень у клітинах. На сьогодні чітко прослідковується тенденція до планування пізнього материнства. Отже, метою цієї роботи є аналіз сучасної літератури щодо структури непліддя, особливо пацієнток старших вікових груп, проаналізувати методики обстеження та переглянути тактику лікування, щоб забезпечити успішність ЕКЗ.

Ключові слова: непліддя; пізній репродуктивний вік; екстракорпоральне запліднення; фолікулогенез; індукція овуляції; PRP-терапія.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БЕСПЛОДИИ ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Бесплодие в браке – проблема, занимающая особое место в современной медицине. Об актуальности этой проблемы в Украине убедительно свидетельствует демографическая ситуация, которая в последние годы крайне обострилась. Это обусловлено уменьшением рождаемости, увеличением абортів, невынашиванием и бесплодием. Частота бесплодного брака среди супружеских пар репродуктивного возраста в нашей стране составляет 10–15 %, в отдельных регионах этот показатель приближается к 20 % – критическому уровню, который негативно влияет на демографические показатели. Частота наступления беременности напрямую зависит от возраста пациенток и снижается в 3,3 раза с увеличением возраста от 19 до 48 лет. В основе уменьшения способности к зачатию лежат тонкие механизмы, связанные с ухудшением качества ооцитов. Отмеченное увеличение с возрастом частоты атретических ооцитов и дегенерирующих эмбрионов, пожалуй, связано с ростом генетических нарушений в клетках. На сегодняшний день четко прослеживается тенденция к планированию позднего материнства. Итак, целью этой работы является анализ современной литературы по структуре бесплодия, особенно пациенток старших возрастных групп, проанализировать методики обследования и пересмотреть тактику лечения, чтобы обеспечить успешность ЭКО.

Ключевые слова: бесплодие; поздний репродуктивный возраст; экстракорпоральное оплодотворение; фолликулогенез; индукция овуляции; PRP-терапия.

CONTEMPORARY VIEWS ON FEMALE INFERTILITY IN WOMEN OF ADVANCED MATERNAL AGE (LITERATURE REVIEW)

Infertility in married couples is an issue of special importance in the contemporary medicine. The topicality of this issue in Ukraine is proved by the demographic situation, extremely aggravated in the recent years. The reasons for it are a decrease in the birth rate, an increase in the number of abortions, miscarriage and infertility. In this country, from 10 to 15 % of married couples of reproductive age are infertile, in some regions this figure is close to 20 % – a critical level that has a negative impact on demographic indicators. The pregnancy rate directly depends on the age of women and decreases by 3.3 times between the age of 19 and 48. The subtle mechanisms underlying the decreasing capacity to conceive are related to the deterioration of the quality of oocytes. The age-related increase in the frequency of atretic oocytes and degenerating embryos is probably accounted for by an increase in the number of genetic disorders in cells. Nowadays, there is a clear trend towards the planning of maternity in an advanced age. Thus, this research is aimed at analyzing the contemporary scientific publications in terms of the structure of infertility, especially in women of advanced maternal age, and the methods of medical examination as well as revising the policy of treatment to ensure a successful use of assisted reproductive technologies.

Key words: infertility; advanced maternal age; extracorporeal fertilization; folliculogenesis; induced ovulation; PRP therapy.

Безпліддя залишається однією з найважливіших медичних і соціальних проблем (М. Г. Грищенко, 2011; Б. Л. Маркін, 2012; В. В. Камінський, 2013; О. М. Юзько, 2014). Все більшого розповсюдження отримує метод його лікування шляхом допоміжних репродуктивних технологій (О. О. Бараш, 2011; Л. О. Михайлишин, 2013). Однак не завжди лікувальні програми допоміжних репродуктивних технологій є успішними. Ефективність їх в Україні скла-

дає у середньому 33,53 % на цикл, у Франції – 27,5 %, у Бельгії – 26,7 %, Великобританії – 30,3 % (І. Д. Гюльмамедова, 2009).

Вирішення проблеми безпліддя є одним із найважливіших розділів соціальної програми ВООЗ із репродукції людини, у виконанні якої бере участь ряд країн, у тому числі й Україна. У рамках програми передбачено вивчення епідеміології безпліддя, визначення його основних

причин у різних країнах за допомогою впровадження уніфікованих методів обстеження безплідних пар і використання однорідної документації, обов'язкової для всіх центрів, які підтримують співробітництво [7, 18, 21].

На даний момент у Європі неплідність спостерігається приблизно у 10 % подружніх пар, що суттєво впливає на демографічну ситуацію, враховуючи сучасні тенденції зниження народжуваності. Частота неплідності в європейських країнах коливається в різних межах: Швеція – 9 %; Данія – 12 %; Болгарія – 6,5 %; Німеччина – 7,4 %; Латвія – 13,7 % в містах та 13,1 % в сільській місцевості; Сербія та Чорногорія – 24,3 % (серед міського населення – 22,8 %, серед сільського – 25,1 %). В інших регіонах світу отримано такі дані: Австралія – 15,4 %; Південна Африка – 15 % (біле населення) та 2,3 % (туземці); США – 14,2 %; Канада – 17 %; Індія – 6,5 % (причому кількість неплідних подружніх пар за останні 6 років збільшилась на 5,3 %). Існують дані щодо частоти неплідності в Україні за зверненням жінок в гінекологічні заклади, яка сягає 29,1 %. За іншими даними, показник коливається в межах 15–20 %. На даний момент в Україні ще не проводили епідеміологічних досліджень для відтворення реальної поширеності неплідності в певній місцевості, хоча важливість подібних даних незаперечна [2, 11, 19, 25].

Чоловічі й жіночі чинники практично з однаковою частотою можуть стати причиною безплідного шлюбу, а в значній частині подружніх пар відмічено поєднання цих чинників. На думку Л. І. Іванюти, найменш вивченим аспектом безплідного шлюбу в Україні є діагностика і лікування різних форм чоловічого безпліддя [16, 22, 31]. Медико-соціальні дослідження, проведені у ряді країн, свідчать, що у 93 % жінок безпліддя приводить до психічного, соціального і фізичного дискомфорту, знижує соціальну адаптацію, професійну активність і збільшує кількість розлучень [3, 10, 18, 28].

Аналіз результатів обстеження у 8000 подружніх пар показав, що основною причиною виникнення вторинного безпліддя є аборт – 62,5 %, перенесені порожнинні операції – 33,2 % (в тому числі операції з приводу ектопічної вагітності – 16,49 %), ускладнення після пологів – 4,3 % [1, 15, 20]. За даними З. С. Ходжаєва, в Росії у 34,2–38,7 % випадків безпліддя пов'язане з порушенням репродуктивної функції обох з подружжя, в 44,4–52,7 % – тільки з безпліддям жінок, у 6,4–19,3 % – тільки чоловіків [6, 14, 18].

У структурі жінок, які звертаються щорічно з питань лікування безпліддя в клініці ДРТ, досить значну частку займають жінки старшого репродуктивного віку.

Дійсно, в останні роки відкладення шлюбу та народження дитини жінками пізнього репродуктивного віку призвело до збільшення частоти непліддя, асоційованого з віком. Оваріальний резерв у них суттєво знижений, часто близький до нуля. Окрім цього, такі жінки, як правило, мають обтяжений гінекологічний анамнез (ендометріоз, міома матки, оперативні втручання на органах малого таза в анамнезі тощо). На жаль, соціальні аспекти та низька інформованість пацієнток про етапи зниження репродуктивного потенціалу в жінок призводять до пізнього звернення за медичною допомогою.

У нашій країні частка жінок, які народили свою першу дитину після 40 років, за 2005–2010 рр. зросла на 3 % порівняно з 1995–2000 рр. Серед усіх пацієнток, яким

проводиться лікування безпліддя методами ДРТ, близько 29 % займають пацієнти, старші 40 років, це співвідношення варіює в різних країнах від 7 до 39 %. Частка пацієнток віком від 40 років, що вперше звертаються до клінік ДРТ для лікування безпліддя, складає близько третини усіх первинних звернень (Т. Ф. Татарчук, 2014; О. М. Юзько, 2015). Частка циклів IVF із застосуванням ICSI у жінок даної вікової групи займає 48,0 % усіх циклів ICSI (В. В. Камінський та співавт., 2016; К. N. Whitaker, 2015; A. Bell, 2016). Частка програм IVF-ICSI з використанням донорських ооцитів у пацієнток, старших 40 років, складає близько 82,0 %. Планування пізнього материнства є однією з чітких рис сучасної демографії і має тенденцію до продовження. Жінки намагаються отримати вищу освіту, мають інтенсивний графік роботи поза домом, пізно виходять заміж і не поспішають народжувати дітей.

Таким чином, з даного дослідження зрозуміло, що ріст частоти безпліддя зумовлений переважно соціальними і демографічними факторами, що впливають на спосіб життя жінок репродуктивного віку, а це призводить до змін репродуктивної поведінки і відкладання народження дітей на пізній репродуктивний вік.

Репродуктивне старіння – це основний фактор зниження репродуктивного потенціалу в жінок, старших 40 років. Народження дитини – одна з найважливіших функцій жіночого організму, але для того, щоб народження було можливим і не чинило негативного впливу на організм жінки, необхідний гармонійний розвиток всього організму і репродуктивної системи зокрема. Вік жінки – основний фактор, за яким можна визначити здатність до зачаття. Найвищий показник фертильності спостерігається у віці 20–30 років [5, 9, 12].

Пізній репродуктивний період – період від початку зниження функції яєчників до настання менопаузи. Вікові зміни репродуктивної системи проходять на фоні загальних інволютивних змін в організмі – в ендокринних залозах (яєчниках, надниркових залозах, щитоподібній залозі) і у вищих регуляторних центрах. Існує думка, що у виключенні менструальної функції провідну роль відіграє підвищення порогу чутливості гіпоталамо-гіпофізарного комплексу до дії регулюючих сигналів – гормонів та їх метаболітів [6, 13, 24].

Наявність у людини спеціального механізму, що перешкоджає настанню вагітності у віці 40–50 років, дозволила D. Keefe (1998) назвати цей феномен «репродуктивним альтруїзмом», що забезпечує можливість зачаття лише в тому віковому періоді, коли ще молода і здорова жінка може повноцінно піклуватись про своїх дітей. При зниженні концентрації стероїдних гормонів яєчників спостерігається підвищений вміст ФСГ, який є першою ознакою ендокринних змін у період клімактерію і може бути виявлений за кілька років до настання менопаузи. Різниця у вмісті гормонів гіпофіза пояснюється тим, що клітини гіпофіза, які синтезують ЛГ і ФСГ, володіють різною чутливістю до люліберину та інгібуючого впливу гонадальних стероїдів, а також тим, що швидкість метаболізму ЛГ в 10 разів перевищує швидкість метаболізму ФСГ.

Доведено, що процес репродуктивного старіння у жінок відбувається через зменшення кількості та якості ооцитів, кінцевим результатом якого є зниження фертильності. Це вікове зниження фертильності сильно залежить від якості яйцеклітин, що є критичною для запліднення та

подальшого розвитку ембріона. У вікових ооцитах виявляється підвищений рівень хромосомних аномалій, і дисфункція клітинних органел змінюється, обидва фактори впливають на якість ооцитів. Зокрема, мітохондріальна дисфункція є основним фактором зниження якості яйцеклітин, а також хромосомних порушень у вікових ооцитах та ембріонах. Основними наслідками старіння яйцеклітин є низький відсоток запліднення, поганий розвиток ембріона, підвищена ймовірність спонтанного викидня та генетичні порушення у потомстві (Miao YL, Kikuchi K, Sun QY, Schatten H. Oocyte aging: cellular and molecular changes, developmental potential and reversal possibility. Hum Reprod Update, 2009, 15, 573–585).

Використання ДРТ у лікуванні непліддя оцінюється за частотою досягнення бажаної вагітності стосовно кількості пацієнтів, пункції фолікулів і переносу ембріона [3, 9, 16]. Не всі спроби ЕКЗ закінчуються вагітностями. Частота позитивних результатів після «запліднення in vitro», за даними всесвітнього реєстру, складає близько 20 %, в деяких країнах перевищує 30 %. У жінок, старших 40 років, лише третя частина всіх зачатъ, які діагностуються, аномальні, і, відповідно, близько третини ооцитів, що проовулювали, містять хромосомний набір з анеуплоїдією. Plachot et al. провели цитогенетичний аналіз ооцитів, які не запліднилися у програмі ЗІВ. Виянилось, що у жінок до 35 років у середньому близько 25 % таких ооцитів несуть хромосомну патологію, після 35 років – близько 47 %. Nasser et al. (1999) дослідили, що у жінок, у яких при генетичному дослідженні абортного матеріалу були виявлені анеуплоїдії, вищий показник ФСГ, ніж у жінок із нормальним набором хромосом в абортному матеріалі. У процесі старіння репродуктивний потенціал жінки знижується як за рахунок виснаження запасу фолікулів, так і за рахунок суттєвого зниження якості ооцитів.

Досвід використання ЗІВ показує, що при застосуванні індукторів фолікулогенезу в найбільш поширених протоколах стимуляції у 20–30 % хворих у першому лікувальному циклі не вдається забезпечити дозрівання більше 3-х фолікулів або отримати їх взагалі. Послаблену реакцію яєчників на індуктори фолікулогенезу позначають терміном «бідна» (poor) або «низька» (low) відповідь, що характерно для жінок у пізньому репродуктивному віці [12, 18, 24].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амирова А. А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы) / А. А. Амирова, Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 68–74.
2. Владимировна И. В. Молекулярно-генетические маркеры как прогностические факторы овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий / И. В. Владимировна, Е. А. Калинина, А. Е. Донников // Акуш. и гинеко. – 2014. – № 3. – С. 16–20.
3. «Бедный» овариальный ответ в программах ЭКО / И. В. Тетерина, Э. Р. Ванян, Е. А. Калинина, Н. В. Долгушина // Акуш. и гинеко. – 2013. – № 9. – С. 4–12.
4. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению : руководство / под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.

До числа основних факторів, що впливають на ефективність спроб ЗІВ, відносять знижений овариальний резерв (віковий фактор, оперативні втручання на яєчниках, ендокринні порушення) та «нормогонадотропну» недостатність яєчників. Для поліпшення яєчничкової відповіді у пацієнок із низьким овариальним резервом пропонуються різні режими стимуляції: використання коротких протоколів стимуляції, зменшення дози агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (а-ГнРГ), використання антагоністів гонадотропін-релізинг-гормону (ант-ГнРГ) та інше [10, 15, 16, 20, 25]. Але основним компонентом цих модифікованих протоколів є збільшення дози ГТ, тобто, агресивніша стимуляція яєчників. Результативність цих стратегій викликає певні сумніви [10, 13, 20].

За результатами американських дослідників, поширеність поганої відповіді на стимуляцію гонадотропіном в циклі ЕКЗ складає приблизно 9–24 %. Цікаво, що завдяки наявності великої кількості факторів росту тромбоцитарна плазма (PRP) має значення в регенерації і загоєнні тканин. Отже, як інноваційна методика омолодження яєчників з метою отримання якісних зрілих ооцитів існує методика введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами. Плазма здатна стимулювати в ооцитах морфологічні зміни, що відновлюють репродуктивну функцію. PRP допомагає пацієнткам із ранньою менопаузою, з низьким овариальним резервом та передчасним виснаженням яєчників на певний час відновити репродуктивну функцію, щоб у результаті народити власну, біологічно рідну, дитину.

Дія аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, полягає в активації фолікулогенезу в яєчнику, що приводить до утворення нових фолікулів шляхом стимуляції стовбурових клітин та їх диференціації (Konstantinos Sfakianoudis1Centre for Human Reproduction, Genesis Athens Clinic, 14–16, Papanikoli, 15232 Athens, GreeceAutologous Platelet-Rich Plasma Treatment Enables Pregnancy for a Woman in Premature Menopause).

ВИСНОВКИ. Проаналізувавши отримані дані, слід зазначити, що у жінок пізнього репродуктивного віку слід ґрунтовно підійти до оцінки овариального резерву та відповіді у програмах ДРТ, що дасть можливість зробити правильний вибір тактики лікування та дозування препаратів, а також простежити відповідь на їх застосування.

5. Бесплодный брак : практ. рук-во / под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В. К. Чайки. – Донецк, 2012. – 384 с.

6. Вартачан Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ : автореф. дис. на соискание учёной степени д-ра мед. наук / Э. В. Вартачан. – М., 2012. – 34 с.

7. Вдовиченко Ю. П. Бесплодие у женщин с гиперандрогенией сочетанного генеза: диагностика и тактика лечения / Ю. П. Вдовиченко, И. П. Бульваренко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 5 (29). – С. 38–43.

8. Владимировна И. В. Молекулярно-генетические маркеры как прогностические факторы овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий / И. В. Владимировна, Е. А. Калинина, А. Е. Донников // Акуш. и гинеко. – 2014. – № 3. – С. 16–20.

9. Курило Л. Ф. Количественный анализ состава фолликулов яичника при эндометриозе / Л. Ф. Курило,

- Л. М. Михалева, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2006. – № 3. – С. 53–59.
10. Кулаков В. И. Медицинские аспекты репродукции: пути их решения / В. И. Кулаков, В. Н. Серов // *Вспомогательные репродуктивные технологии сегодня и завтра : материалы XVI междунар. конф. РАРЧ.* – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 61–62.
11. Назаренко Т. А. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО / Т. А. Назаренко, К. В. Краснопольская. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 80 с.
12. Юзько О. М. Застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О. М. Юзько, Т. А. Юзько // *Жіночий лікар.* – 2010. – № 2 (28). – С. 30–34.
13. Юзько О. М. Подолання безпліддя за допомогою 145 допоміжних репродуктивних технологій / О. М. Юзько, Т. А. Юзько // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2009. – № 3 (20). – С. 50–55.
14. Decreased AMH and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis / N. A. Lemos, E. Arbo, R. Scalco [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2008. – Vol. 89. – P. 1064–1068.
15. Dewailly D. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women / D. Dewailly, C. Y. Andersen, A. Balen // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20. – P. 3370–3385.
16. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction / G. S. Basir, W. S. O, W. W. K. So [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 19. – P. 484–489.
17. How many eggs are needed to produce an assisted reproductive technology baby: is more always better? / B. McAvey, A. Zapantis, S.K. Jindal [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96 (2). – P. 332–335.
18. Human reproduction: current status / C. R. Izzo, P. A. Araújo Monteleone, P. C. Serafini // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2015. – Vol. 61 (6). – P. 557–559. DOI: 10.1590/1806-9282.61.06.557.
19. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles / R. G. Steward, L. Lan, A. A. Shah [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101 (4). – P. 967–973.
20. Ovarian response to gonadotropins in patients with tubal factor infertility: salpingectomy versus nonsalpingectomy / Yu-Ju Lin, Yu-Che Ou, Fu-Jen Huang [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2013. – Vol. 20, No. 5. – P. 637–641.
21. Posadzka E. Ovarian reserve assessment in women with different stages of pelvic endometriosis / E. Posadzka, R. Jach, K. Pityński // *Ginekol. Pol.* – 2014. – Vol. 85, No. 6. – P. 446–450.
22. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity / P. Devroey, C. Bourgain, N. S. Macklon, B. C. J. M. Fauser // *Trends Endocrinol. Metabol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 84–90.
23. Reproductive outcomes after operative laparoscopy of patients with tubal infertility with or without hydrosalpinx / L. Xiao, D. Liu, Y. Song, W. Huang // *Chin. Med. J.* – 2014. – Vol. 127 (3). – P. 593–594.
24. Sills E. S. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research / E. S. Sills, M. M. Alper, A. P. Walsh // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – Vol. 146, No. 1. – P. 30–36.
25. Szafarowska M. Ovarian aging and infertility / M. Szafarowska, M. Jerek // *Ginekol. Pol.* – 2013. – Vol. 84, No. 4. – P. 298–304.
26. Vural B. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response / B. Vural, Y. Cakiroglu, F. Vural // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 289, No. 6. – P. 1355–1361.
27. Study of two strategies to induce follicular wave emergence for assisted reproductive treatments (ART)-a preliminary trial / P. H. M. Bianchi, L. M. Viera, G. R. F. C. A. Gouveia [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2015. – Vol. 32 (4). – P. 543–549. DOI: 10.1007/s10815-015-0432-3.
28. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Y. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // *Journal of Medicine and Life.* – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 266–270.
29. Vegheş S. Contribution of laparoscopy in improving the therapy in patients with tubal Infertility / S. Vegheş, I. Lupaşcu // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2006. – Vol. 110 (3). – P. 624–632.
30. Ried K. Quality of life, coping strategies and support needs of women seeking Traditional Chinese Medicine for infertility and viable pregnancy in Australia: a mixed methods approach / K. Ried, A. Alfred // *BMC Womens Health.* – 2013. – Vol. 13, No. 1. – P. 17.
31. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial / F. Mol, N. M. van Mello, A. Strandell [et al.] // *Lancet.* – 2014. pii: S0140-6736(14)60123-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60123-9.
32. Management of intrauterine adhesions: a novel intrauterine device / C.-H. Tu, X.-L. Yang, X.-Y. Qin [et al.] // *Med. Hypotheses.* – 2013. – Vol. 81 (3). – P. 394–396.
33. Microbiota and pelvic inflammatory disease / H. Sharma, R. Tal, N. A. Clark, J. H. Segars // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 32 (1). – P. 43–49.
34. Юзько О. М. Використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О. М. Юзько, Т. А. Юзько, Н. Г. Руденко // *36. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* – 2014. – С. 321–324.
35. Современные подходы к ведению лютеиновой фазы в программе экстракорпорального оплодотворения / Е. М. Галлямова, С. Г. Перминова, Э. Р. Дуринян, Е. Б. Митюрин // *Акуш. и гинек.* – 2014. – № 1. – С. 15–22.
36. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения / Е. В. Митюрин, С. Г. Перминова, Т. А. Демура, Е. М. Галлямова // *Акуш. и гинек.* – 2014. – № 2. – С. 14–20.
37. Прегестационная иммуноморфологическая оценка эндометрия и обоснование терапии у женщин с нарушением репродуктивной функции / М. И. Базина, С. А. Сыромятникова, А. Т. Егорова [и др.] // *Акуш. и гинек.* – 2013. – № 10. – С. 46–50.
38. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века / Г. И. Табеева, Н. Н. Шамилова, Н. А. Жажур [и др.] // *Акуш. и гинек.* – 2013. – № 12. – С. 16–21.
39. Лысенко О. В. Современные варианты поддержки лютеиновой фазы в циклах контролируемой индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников / О. В. Лысенко, И. В. Смирнова // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2013. – № 4 (28). – С. 106–113.
40. Краснопольская К. В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием восстановления методов естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий / К. В. Краснопольская, Т. А. Назаренко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 376 с.

REFERENCES

1. Amirova, A.A., Nazarenko, T.A., & Mishiyeva, N.G. (2010). Faktory, vliyayushchiye na iskhody EKO (obzor literatury) [Factors influencing IVF outcomes (literature review)]. *Problemy reproduktsii – Problems of Reproduction*, 1, 68-74 [in Russian].
2. Vladimirova, I.V., Kalinina, Ye.A., & Donnikov, A.Ye. (2014). Molekulyarnogeneticheskiye markery kak prognosticheskiye faktory ovarialnogo otveta v programmakh vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy [Molecular genetic markers as prognostic factors of the ovarian response in assisted reproductive technology programs]. *Akush. i ginek. – Obstetrics and Gynecology*, 3, 16-20 [in Russian].
3. Teterina, I.V., Vanyan, E.R., Kalinina, Ye.A., & Dolgushina, N.V. (2013). "Bednyy" ovarialnyy otvet v programmakh EKO. ["Poor" ovarian response in IVF programs]. *Akush. i ginek. – Obstetrics and Gynecology*, 9, 4-12 [in Russian].
4. Sukhikh, G.T., & Nazarenko, T.A. (Ed.) (2010). *Besplodnyy brak. Sovremennyye pokhody k diagnostike i lecheniyu: rukovodstvo. 2-ye izd. ispr. i dop.* [Infertile marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment: a guide. 2nd ed. correct and add.]. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
5. Chayki, V.K. (Ed.) (2012). *Besplodnyy brak: prakt. ruk-vo [Infertile marriage: Practical guide]*. Donetsk [in Russian].
6. Vartanyan, E.V. (2012). Preodoleniye povtornykh neudach VRT [Overcoming repeated failures of ART]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow [in Russian].
7. Vdovichenko, Yu.P., & Bulvarenko, I.P. (2013). Besplodiye u zhenshchin s giperandrogeniyei sochetannogo geneza: diagnostika i taktika lecheniya [Infertility in women with hyperandrogenism of combined genesis: diagnosis and treatment tactics]. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Yevropa – Reproductive Health. Eastern Europe*, 5 (29), 38-43 [in Russian].
8. Vladimirova, I.V., Kalinina, Ye.A., & Donnikov, A.Ye. (2014). Molekulyarnogeneticheskiye markery kak prognosticheskiye faktory ovarialnogo otveta v programmakh vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy [Molecular genetic markers as prognostic factors of the ovarian response in assisted reproductive technology programs]. *Akush. i ginek. – Obstetrics and Gynecology*, 3, 16-20 [in Russian].
9. Kurilo, L.F., Mikhaleva, L.M., & Adamyan, L.V. (2006). Kolichestvennyy analiz sostava follikulov yaichnika pri endometriozе [A quantitative analysis of the composition of the ovarian follicles in endometriosis]. *Problemy reproduktsii – Problems of Reproduction*, 3, 53-59 [in Russian].
10. Kulakov, V.I., & Serov, V.N. (2006). Meditsinskiye aspekty reproduktsii: puti ikh resheniya [Medical aspects of reproduction: ways to solve them]. Proceedings from XVI Mezhdunar. konf. RARCH. Rostov n/D "Vspomogatelnyye reproduktivnyye tekhnologii segodnya i zavtra" – "Assisted Reproductive Technologies Today and Tomorrow", 61-62 [in Russian].
11. Nazarenko, T.A., & Krasnopolskaya, K.V. (2012). "Bednyy otvet". Taktika vedeniya patsiyentok so snizhennoy reaktsiyey na stimulyatsiyu gonadotropinami v programmakh EKO [Management tactics for patients with a reduced response to gonadotropin stimulation in IVF programs]. Moscow: MEDpress-inform [in Russian].
12. Yuzko, O.M., & Yuzko, T.A. (2010). Zastosuvannya dopomizhnykh reproduktivnykh tekhnolohii pry likuvanni bezpliddia v Ukraini [The use of assisted reproductive technologies in the treatment of infertility in Ukraine.]. *Zhinochyi likar – Female Doctor*, 2 (28), 30-34 [in Ukrainian].
13. Yuzko, O.M., & Yuzko, T.A. (2009). Podolannya bezpliddia za dopomohoiu 145 dopomizhnykh reproduktivnykh tekhnolohii [Overcoming infertility with the help of 145 assisted reproductive technologies]. *Medytsynskyye aspekty zdorovya zhenshchyny – Medical Aspects of Women's Health*, 3 (20), 50-55 [in Ukrainian].
14. Lemos, N.A., Arbo, E., Scalco, R., Weiler, E., Rosa, V., & Cunha-Filho, J.S. (2008). Decreased AMH and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertility and Sterility*, 89, 1064-1068.
15. Dewailly, D., Andersen, C.Y., & Balen, A. (2014). The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum. Reprod. Update*, 20, 3370-3385.
16. Basir, G.S., O, W. S., So, W.W.K., Ng, E.H.Y., & Ho, P.C. (2002). Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 19, 484-489.
17. McAvey, B., Zapantis, A., Jinda, S.K., Lieman, H.J., & Polotsk, A.J. (2011). How many eggs are needed to produce an assisted reproductive technology baby: is more always better? *Fertil Steril.*, 96 (2), 332-335.
18. Izzo C.R., Araújo Monteleone, P.A., & Serafini, P.C. (2015). Human reproduction: current status. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 61 (6), 557-559. DOI: 10.1590/1806-9282.61.06.557.
19. Steward, R.G., Lan, L., Shah, A.A., Yeh, J.S., Price, T.M., Goldfarb, J.M., & Muasher, S.J. (2014). Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil. Steril.*, 101 (4), 967-973.
20. Lin, Y.-J., Ou, Y.-C., Huang, F.-J., Lin, P.-Y., Kung, F.-T., & Lan, K.-Ch. (2013). Ovarian response to gonadotropins in patients with tubal factor infertility: salpingectomy versus nonsalpingectomy. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 20, 5, 637-641.
21. Posadzka, E., Jach, R., & Pityński, K. (2014). Ovarian reserve assessment in women with different stages of pelvic endometriosis. *Ginekol. Pol.*, 85, 6, 446-450.
22. Devroey, P., Bourgain, C., Macklon, N.S., & Fauser, B.C.J.M. (2004). Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol. Metabol.*, 15, 84-90.
23. Xiao, L., Liu, D., Song, Y., & Huang, W. (2014). Reproductive outcomes after operative laparoscopy of patients with tubal infertility with or without hydrosalpinx. *Chin. Med. J.*, 127 (3), 593-594.
24. Sills, E.S., Alper, M.M., & Walsh, A.P. (2009). Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 146, 1, 30-36.
25. Szafarowska, M., & Jerzak, M. (2013). Ovarian aging and infertility. *Ginekol. Pol.*, 84, 4, 298-304.
26. Vural, B., Cakiroglu, Y., & Vural, F. (2014). Hormonal and functional biomarkers in ovarian response. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 289, 6, 1355-1361.
27. Bianchi, P.H.M., Viera, L.M., Gouveia, G.R.F.C.A., Rocha, A.M., Baruselli, P.S., Baracat, E.C., & Serafini, P.C. (2015). Study of two strategies to induce follicular wave emergence for assisted reproductive treatments (ART)-a preliminary trial. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 32 (4), 543-549. DOI: 10.1007/s10815-015-0432-3.
28. Horban, N.Y., Vovk, I.B., Lysiana, T.O., Ponomarova, I.H., & Zhulkevych, I.V. (2019). Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *Journal of Medicine and Life*, 12 (3), 266-270.
29. Vegheş, S., & Lupaşcu, I. (2006). Contribution of laparoscopy in improving the therapy in patients with tubal Infertility. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 110 (3), 624-632.

30. Ried, K., & Alfred, A. (2013). Quality of life, coping strategies and support needs of women seeking Traditional Chinese Medicine for infertility and viable pregnancy in Australia: a mixed methods approach. *BMC Womens Health*, 13, 1, 17.
31. Mol, F., van Mello, N.M., Strandell, A., Strandell, K., Jurkovic, D., Ross, J., ..., & Hajenius, P.J. (2014). Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, pii: S0140-6736(14)60123-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60123-9.
32. Tu, C.-H., Yang, X.-L., Qin, X.-Y., Cai, L.-P., & Zhang, P. (2013). Management of intrauterine adhesions: a novel intrauterine device. *Med. Hypotheses*, 81 (3), 394-396.
33. Sharma, H., Tal, R., Clark, N.A., Segars, J.H. (2014). Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Semin. Reprod. Med.*, 32 (1), 43-49.
34. Yuzko, O.M., Yuzko, T.A., & Rudenko, N.H. (2014). Vykorystannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii pry likuvanni bezpliddia v Ukraini [The use of assisted reproductive technologies in the treatment of infertility in Ukraine]. *Zb. naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Coll. Scientific Works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, 321-324 [in Ukrainian].
35. Gallyamova, Ye.M., Perminova, S.G., Durinyan, E.R., & Mityurina, Ye.B. (2014). Sovremennyye podkhody k vedeniyu lyuteinovoy fazy v programme ekstrakorporal'nogo oplodotvorennya. *Akush. i ginek. – Obstetrics and Gynecology*, 1, 15-22 [in Ukrainian].
36. Mityurina, Ye.V., Perminova, S.G., Demura, T.A., & Gallyamova, Ye.M. (2014). Retseptivnost endometriya v programme ekstrakorporalnogo oplodotvorennya [Endometrial receptivity in the program of in vitro fertilization]. *Akush. i ginek. – Obstetrics and Gynecology*, 2, 14-20 [in Russian].
37. Bazina, M.I., Syromyatnikova, S.A., Yegorova, A.T., Kirichenko, A.K., & Khorzhevskii, V.A. (2013). Pregelatsionnaya immunomorfologicheskaya otsenka endometriya i osnovaniye terapii u zhenshchin s narusheniym reproduktivnoy funktsii [Prestigious immunomorphological evaluation of the endometrium and the rationale for therapy in women with impaired reproductive function]. *Akush. i ginek. – Obstetrics and Gynecology*, 10, 46-50 [in Russian].
38. Tabeyeva, G.I., Shamilova, N.N., Zhakhur, N.A., Pozdnyakova, A.A., & Marchenko, L.A. (2013). Prezhdevremennaya nedostatochnost yaichnikov – zagadka XXI veka [Premature ovarian failure – a mystery of the XXI century]. *Akush. i ginek. – Obstetrics and Gynecology*, 12, 16-21 [in Russian].
39. Lysenko, O.V., & Smirnova, I.V. (2013). Sovremennyye varyanty podderzhki lyuteinovoy fazy v tsiklakh kontroliruyemoy induksii ovulyatsii u zhenshchin s sindromom polikistozykh yaichnikov. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Yevropa – Reproductive Health Eastern Europe*, 4 (28), 106-113 [in Russian].
40. Krasnopolskaya, K.V., & Nazarenko, T.A. (2013). *Klinicheskiye aspekty lecheniya besplodiya v brake. Diagnostika i terapevticheskiye programmy s ispolzovaniyem vosstanovleniya metodov yestestvennoy fertilitnosti i vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy [Clinical aspects of the treatment of infertility in marriage. Diagnosis and therapeutic programs using the restoration of natural fertility methods and assisted reproductive technologies]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].

Отримано 18.05.20

Прийнято до друку 19.06.20

Електронна адреса для листування: dus@intersono.ua