

УДК: 618.177+ 616-08+616-036.87+616.36+612.071

ТАКТИКА ПІДГОТОВКИ ЕНДОМЕТРІЮ ПАЦІЄНТОК У ПРОГРАМІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

Авраменко Н.В., Барковський Д.Є., Кабаченко О.В., Грідіна І.Б.

Запорізький державний медичний університет

Кафедра акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО (зав. - проф. Авраменко Н.В.)

Реферат

Мета. Розробити тактику підвищення ефективності лікування безпліддя шляхом підготовки ендометрію в програмі ДРТ.

Матеріал і методи. Робота проводилась від 01.01.2015 р. до 31.12.2016 р.в Комунальній установі "Обласний медичний центр репродукції людини" Запорізької обласної ради. В дослідження було залучено 112 пацієнток з 1-2 невдалими попередніми спробами запліднення в програмах ДРТ. Діагностичний етап включав загальне обстеження: розширений спектр ультразвукових досліджень, діагностичну гістероскопію або Пайпелі біопсію ендометрію, ПЛР діагностику і виявлення антиспермальних антитіл та додаткові тести: спермгіялурановий тест (НВА-тест), визначення антитіл до *Zonapellucida* ооцита і ступеня фрагментації ДНК сперматозоїдів. Із врахуванням виявлених патологій, 92-і з 112-ти пацієнток були розділені на чотири підгрупи: I. 23 - з ознаками хронічного ендометриту та хворі з наявністю цервікальних АСА, II. 12 - з порушенням експресії стероїдних рецепторів, III. 27 - з патологією ендометрію, IV. 30 - з поєднанням запальних і гіперпластичних процесів в ендометрії. 20 пацієнток без жодної патології ендометрію склали п'яту - контрольну групу. На етапі підготовки до програм ДРТ усім пацієнткам призначались курс лікувального плазмаферезу та озонотерапії. В залежності від показань застосовувались додаткові методи лікування: ЗГТ, введення Гр-КСФ і ХГЛ та призначення ніцерголіну.

Результати й обговорення. Застосовуючи індивідуалізований підхід, ми розробили алгоритми попереднього лікування з підготовки ендометрію в програмі ДРТ для кожної з виділених груп пацієнток, на додаток до ЛП і озонотерапії: I - комплексне специфічне лікування, й на додаток: у випадках виявлення маркерів запалення - комбіновані оральні контрацептиви (КОК), а при наявності АСА - кондом-терапія; II - КОК або цикл ЗГТ, зрошення ХГЛ, внутрішньоматкове застосування Гр-КСФ та препарати, що поліпшують реологічні властивості крові; III - метаболічна терапія та циклічна гормонотерапія, зрошення ХГЛ і внутрішньоматкове застосування Гр-КСФ; IV - етіопатогенетична терапія: медикаментна, гормонотерапія, оперативне лікування. За результатами проведеної клінічної роботи з комплексної підготовки ендометрію до запліднення в програмах ДРТ клінічна вагітність наступила у: 19 пацієнток (67%) I групи, 3 пацієнток (25%) II групи, 10 пацієнток (45%) III групи, 19 пацієнток (63%) IV групи та 8 пацієнток (40%) V (контрольної) групи.

Висновок. Використання сучасних методик і технологій на основі розробленої тактики проведення підготовчого

етапу до програми ДРТ та оптимізації ембріологічного етапу підвищує ефективність циклів ЗІВ/ІКСІ/ЕТ на 15,7% і дозволяє досягти частоти настання клінічної вагітності у 52,7% випадків.

Ключові слова: ендометрії, допоміжні репродуктивні технології, плазмаферез, озонотерапія, замісна гормональна терапія, філграстим транулоцит колонієстимулюючий фактор

Abstract

STRATEGY OF THE ENDOMETRIUM PREPARATION IN PATIENTS UNDERGOING THE PROGRAM OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES TO IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT

AVRAMENKO N.V., BARKOVSKIY D.E.,

KABACHENKO E.V., GRIDINA I.B.

State Medical University in Zaporizhzhya

Aim. To develop a strategy of improvement of the effectiveness of infertility treatment by preparing endometrium in ART program.

Materials and Method. The study was conducted from 01.01.2015 to 31.12.2016 in the Communal Institution "Regional Medical Centre of Human Reproduction" of Zaporizhzhya Regional Council. It involved 112 patients with 1-2 previous unsuccessful fertilization attempts in ART programs. The diagnostic stage included general examination approaches: extended range of ultrasound exploration; diagnostic hysteroscopy or the Pipelle endometrial biopsy; PCR diagnosis and detection of antisperm antibodies; and additional tests: Hyaluronan binding assay, identification of antibodies to *Zonapellucida* oocyte and the degree of the sperm DNA fragmentation. Taking into account the identified pathologies, 92 of the 112 patients were divided into four subgroups: I. 23 - with signs of chronic endometritis and cervical antisperm antibodies; II. 12 - with abnormalities of the steroid receptors' expression; III. 27 - with endometrium pathology; IV. 30 - with a combination of inflammatory and hyperplastic processes in the endometrium. Twenty patients without any pathology of endometrium were included into the fifth, control group. At the stage of preparation to ART programs, courses of curative plasmapheresis (CP) and ozone therapy were prescribed to all patients. Depending on the indications, additional treatments were administered: HRT, GM-CSF, hCG, and Nicergoline administration.

Results and Discussion. By applying an individualized

approach, we have developed algorithms for preliminary treatment of endometrium in ART program for each of the selected groups of patients, in addition to CP and ozone therapy: I - complex specific treatment, and also: in case of inflammatory markers' detection - combined oral contraceptives (COCs), and in the presence of ACA - condom therapy; II - COCs or a cycle of HRT, irrigation by HCG, intrauterine administration of G-CSF and drugs improving rheological properties of the blood; III - metabolic and cyclic hormone therapy, irrigation by HCG and intrauterine administration of G-CSF; IV - etiopathogenetic therapy: pharmacological, hormonal therapy, and surgical treatment. According to the results of the clinical work on the comprehensive preparation of endometrium for fertilization in ART programs, clinical pregnancy occurred in: 19 patients (67%) in Group I; 3 patients (25%) in Group II; 10 patients (45%) in Group III; 19 patients (63 %) in Group IV; and 8 patients (40%) of Group V (control).

Conclusions. The implementation of modern techniques and technologies based on the developed strategy of conducting the preparatory stage of the ART program and the optimization of the embryological stage increases the effectiveness of the IVF / ICSI / ET cycles by 15.7% and allows achieving the incidence of clinical pregnancy of 52.7%.

Key words: endometrium, assisted reproductive technologies, plasmapheresis, ozone therapy, hormone replacement therapy, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

Вступ

Згідно зі статистичними даними станом на 20.02.2018 р. демографічна ситуація в Україні у 2017 році продовжує погіршуватись - чисельність населення зменшилася на 198,1 тис. осіб (у 2016 р. - на 175974 осіб), при цьому зазначається значне перевищення кількості померлих над кількістю живонароджених (на 100 померлих - 63 живонароджені) [3]. Таким чином, гостро постає проблема збереження репродуктивного здоров'я населення, вирішення якої, зокрема, передбачає ефективне лікування безпліддя, що констатується в середньому у 15% подружніх пар [6, 11].

Найбільш дієвим методом лікування будь-яких видів безпліддя на теперішній час вважаються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), широке застосування яких змушує лікарів проводити активні дослідження з пошуку шляхів підвищення їх ефективності. Тим не менш, не зважаючи на постійну роботу з удосконалення протоколів лікування безпліддя та стрімкого розвитку й значних досягнень сучасної репродуктології, результативність програм ДРТ залишається у межах від 29,4% (середньоєвропейський показник) до 41,6% (в Україні), й

лише 70% вагітностей при заплідненні ін вітро (ЗІВ) завершуються пологамі [6, 8, 10, 11].

Мета дослідження: розробити тактику підвищення ефективності лікування безпліддя шляхом підготовки ендометрію в програмі ДРТ.

Матеріал і методи

Робота проводилася від 01.01.2015 р. до 31.12.2016 р.. У дослідження було залучено 112 пацієнок, в яких вагітність не наступила після 1-2 послідовних циклів ЗІВ, ін'єкції спермія в цитоплазму ооцита (ІКСІ) або кріоембріотрансфера, і яким в сукупності було перенесено по 2-4 ембріона хорошої якості. Загалом, від травня 2013 р. до грудня 1014 р. в Комунальній установі "Обласний медичний центр репродукції людини" Запорізької обласної ради було проведено 199 циклів ЗІВ і ІКСІ та 177 ембріотрансферів (ЕТ), з яких: вагітність не наступила в 63% пацієнок, вагітність наступила - у 37%, народжування двійні - 10%, випадки завмерлої вагітності - 5,2%, синдром гіперстимуляції - 4%, мимовільних абортів - 1%, народжування трійні - 1%, та випадків позаматкової вагітності - 0,03%.

Пацієнок обрано за наступними критеріями:

- віком від 25 до 39 років включно;
- жіноче безпліддя трубного або ендокринного походження, чоловічий фактор безпліддя;
- відсутність аномалій розвитку матки;
- нормальний каріотип подружжя (46XX, 46XY);
- відсутність лейоміоматозних вузлів, що деформують порожнину матки;
- відсутність тромбофілії, антифосфоліпідного синдрому (АФС);
- відсутність хронічних соматичних захворювань в стадії загострення або гострих запальних процесів будь-якої локалізації;
- відсутність злоякісних новоутворень будь-якої локалізації, включно з анамнезом.

Успіх імплантації, в першу чергу, залежить від якості ембріонів, стану ендометрію під час імплантації та синхронізації розвитку ембріона і його мікрооточення, тобто - вікна імплантації [5]. Тому, на етапі культивування ембріонів було впроваджено:

- оптимізацію умов культивування ембріонів з використанням 3-х газової суміші зі зниженим вмістом кисню (5% O₂, 6% CO₂);

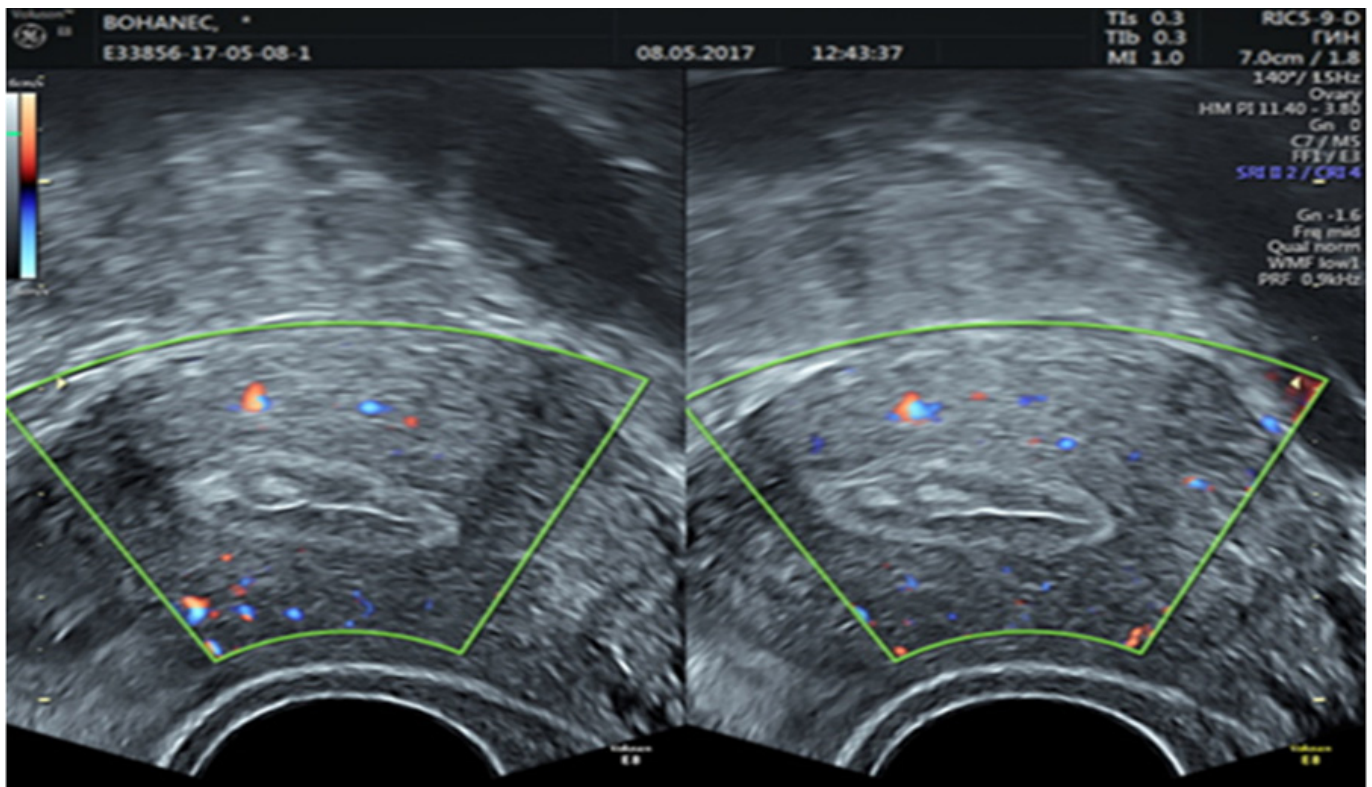


Рис. 1

УЗД візуалізація поліпів тіла матки

- використання селективного середовища Sperm Slow™ для уповільнення руху сперматозоїдів з метою відбору найбільш зрілих і життєздатних форм;
- відбір морфологічно нормальних сперматозоїдів (при необхідності з застосуванням методу ін'єкції магніфікованого спермія в цитоплазму ооциту (IMCI));
- використання для культивування ембріонів культуральних середовищ 2-х ліній.

Обстеження пацієнток включало:

1. Розширений спектр ультразвукових досліджень (УЗД): трансвагінальне дослідження ендометрію в 3D, 4D режимі на апараті експертного класу "Voluson E8" з використанням програми OmniView. При підозрі на патологію ендометрію, проводилось вивчення його змін за допомогою функціональної фармакодинамічної окситоцинової проби (візуалізація ендометрію до і після підшкірної ін'єкції окситоцину), що дозволяло виявляти наявність поліпів (рис. 1) та локальних ділянок гіперплазії (рис. 2), які передбачали призначення офісної гістероскопії для уточнення діагнозу.

При товщині ендометрію менш 7 мм ми діагностували "тонкий" ендометрій, так як на

власному досвіді впевнилися, що в програмах ЗІВ вагітність не настає при товщині ендометрію менш ніж 9 мм в день введення хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у циклі переносу свіжих ембріонів та при товщині ендометрію менш ніж 9,5-10 мм в день призначення прогестерону (ПР) у циклах ЕТ заморожених зразків.

2. Діагностична гістероскопія на 6-10 день менструального циклу або Пайпель біопсія ендометрію на 6-7 день після овуляції з подальшим патогістологічним дослідженням біоптату й імуногістохімічною (ІГХ) діагностикою. Гістероскопія дозволяла достовірно виявити аденіоміоз (рис. 3), як гіперпластичні так і атрофічні (гіпотрофічні) процеси в ендометрії - локальні та дифузні, а також провести лікувальні маніпуляції за показаннями.

За допомогою метода ІГХ ми визначали: присутність маркерів запалення CD138, CD56, CD16 (діагностика хронічного ендометриту (ХЕ)), стан локального клітинного імунітету (CD4, CD8, CD20, стан рецепторного апарату (до естрогенів (ЕР) і ПР), та характеру формування піноподій (виявленнямуцина-1). (рис 4).

3. Виявлення патогенної мікрофлори в порожнині матки за полімеразною ланцюговою

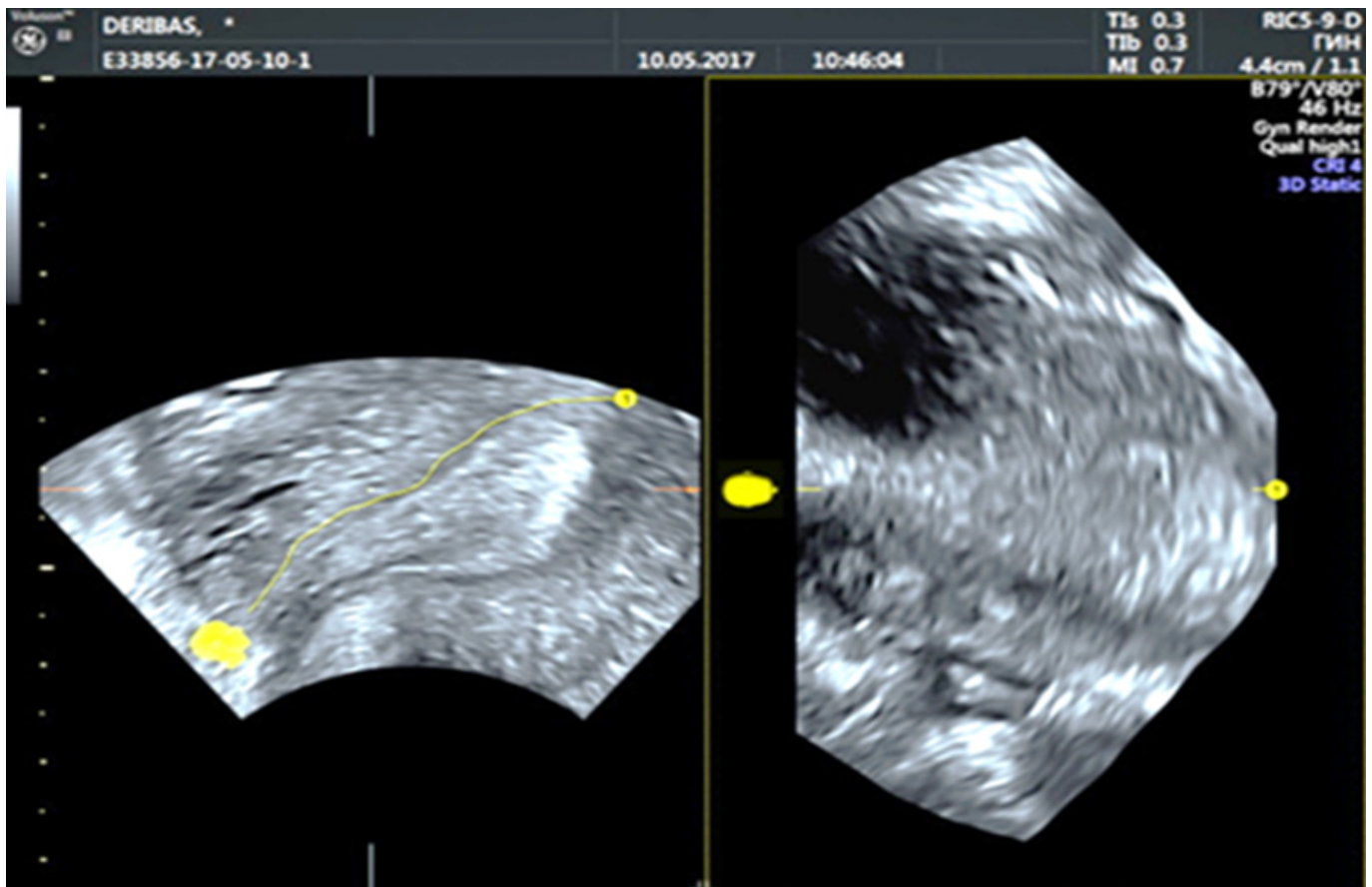


Рис. 2

УЗД візуалізація нижньої локальної ділянки гіперплазії

реакцією (ПЛР) - діагностика хламідіозу (ХЛ), мікоплазму, вірусу простого герпесу (ВПГ) 1 і 2 типу, цитомегаловірусу (ЦМВ) та вірусу папіломи людини (ВПЛ)).

4. Виявлення антиспермальних антитіл (АСА), що локально виробляються в цервікальному слизі, за методом латекс-аглютинації (набір виробництва DAC-SpectroMed), наявність яких в ендометрії також знижує вірогідність заплід-

нення імплантацією.

Усім пацієнткам було проведено додаткове обстеження для виявлення можливих етіопатогенетичних причин негативних результатів імплантації та, відповідно, підвищення результативності ембріологічного етапу: спермгіалуроновий тест (НВА-тест), визначення антитіл до Zonapellucida ооцита та визначення ступеня фрагментації ДНК сперматозоїдів.

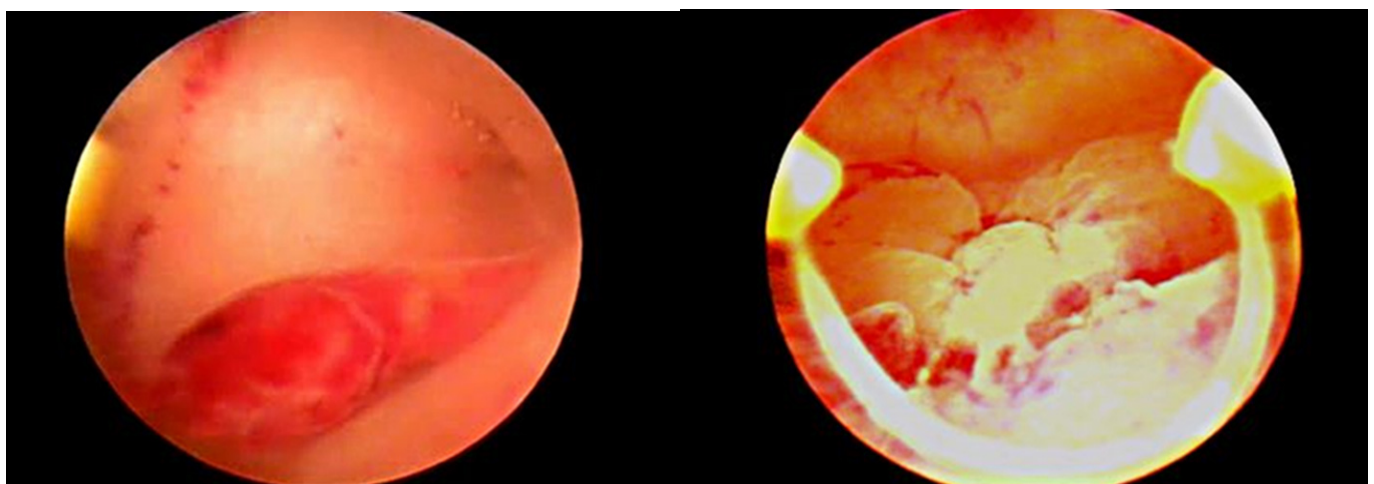


Рис. 3

Гістероскопічне виявлення аденоміозу

Таким чином, з врахуванням виявлених патологій, 92-і з 112-ти пацієнток були розділені на чотири підгрупи:

I. 23 пацієнтки - з ознаками хронічного ендометриту та хворі з наявністю цервікальних АСА.
II. 12 пацієнток - з розладом експресії стероїдних рецепторів.

III. 27 пацієнток - з патологією ендометрію ("тонкий" ендометрій, атрофія, гіпотрофія ендометрію, аденоміоз).

IV. 30 пацієнток - з поєднанням запальних і гіперпластичних процесів в ендометрії.

У 20 пацієнток не виявлено жодної патології ендометрію, тому вони склали п'яту - контрольну групу.

На підготовчому етапі усі пацієнтки проходили курс лікувального плазмаферезу (ЛП) та озонотерапії:

Плазмаферез проводився за допомогою апарату РС-6 МЦ (Киргизстан): 2-3 сеанси з проміжком в 2-3 дні в першій фазі менструального циклу з плазмоексфузією 25-30% об'єму циркулюючої плазми за 1 сеанс, 6% або 10% розчином гідроксиетильованого крохмалю та фізіологічним гепаринізованим розчином NaCl.

При озонотерапії ми використовували наступні форми введення озону: внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину (ОФР) (концентрація озону 0,4-12,0 мг/л) через день (5-10 процедур) з 2-3-го дня менструального циклу; вагінальне зрошення 200-400 мл ОФР (3,0-8,0 мг/л); перорально - озонувана дистильована вода (3,5-5,0 мг/л).

Також, усім пацієнткам призначалися OGESTAN™, проведення прекоцепційної підготовки та консультації з лікарем-генетиком.

Залежно від показань ми застосовували додаткові методи лікування: заміну гормональну терапію (ЗГТ); введення філграстиму гранулоциту колонієстимулюючого фактору (Гр-КСФ) - Філстим™; внутрішньоматковий введення ХГЛ (розчин 1500 од/1 мл фізіологічного розчину хлориду натрію катетерами для внутрішньоматкової інсемінації ORIGIO™ і інсуліновими шприцями); призначення ніцерголіну (Серміон™).

Результати й обговорення

Застосовуючи індивідуалізований підхід, ми

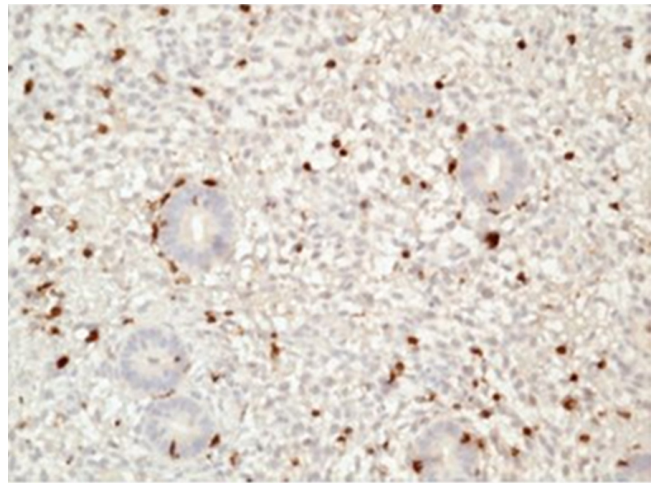


Рис 4

Слабке виображення CD56-позитивних лімфоцитів в стромі ендометрію

розробили алгоритми попереднього лікування з підготовки ендометрію в програмі ДРТ для кожної з виділених груп пацієнток, на додаток до ЛП і озонотерапії, відповідно:

I - комплексне специфічне лікування, а на додаток: у випадках виявлення маркерів запалення - комбіновані оральні контрацептиви (КОК), а при наявності АСА - кондом-терапія (рис. 5);

II - КОК або цикл ЗГТ, зрошення ХГЛ, внутрішньоматкове застосування Гр-КСФ та препарати, що поліпшують реологічні властивості крові (рис. 6);

III - метаболічна терапія та циклічна гормонотерапія, зрошення ХГЛ і внутрішньоматкове застосування Гр-КСФ (рис. 7);

IV - етіопатогенетична терапія: медикаментозна, гормонотерапія, оперативне лікування (рис. 8).

Враховуючи результати власних досліджень та інших авторів [1] ми повинні відмітити основні складові лікувального ефекту плазмаферезу, як от: детоксикаційна, імунно- корегуюча дія, відновлення периферичної мікроциркуляторної гемодинаміки та реологічних властивостей, вплив на стан гіпоталамо-гіпофізарної системи, функцію яєчників і надниркових залоз. У результаті проведеної терапії ЛП (230 сеансів за 1-2 місяці до запліднення) констатовано покращення загального стану пацієнток, клініко-лабораторних показників УЗД та стану ендометрію.

Останнім часом, застосування озону набуло широкого розповсюдження в акушерсько-

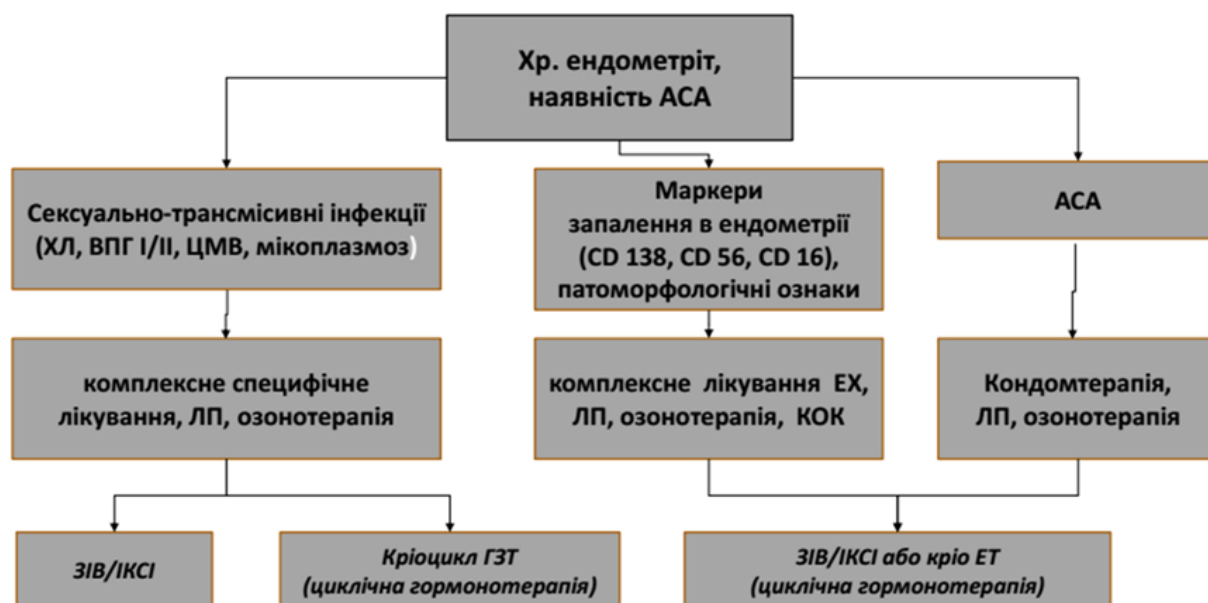


Рис. 5
Алгоритм терапії I групи

гінекологічній практиці, ефективність якого підтверджується не тільки на підготовчому етапі, а й у профілактиці ускладнень вагітності після ЕКЗ [8]. Під дією терапевтичних доз озону відбувається оптимізація гемодинаміки, поліпшення дихання, підвищення імунного статусу, позитивний вплив на процеси метаболізму і біосинтез гормонів, без порушення генетичного апарату.

Стосовно тактики проведення ЗГТ, то у переважній більшості випадків перенесення розморожених ембріонів в нашій клініці відбувається в комплексі з циклічною гормональною підготовкою ендометрію з використанням транс-

дермальних або пероральних форм ЕГ і мікронізованого ПГ під УЗ контролем стану ендометрію. Фіксованих схем призначення ЕГ не існує, дози препаратів можуть коливатися від 4 до 12 мг на добу, що залежить від товщини ендометрію. Є дані, що використання середніх доз естрогенів більш ефективно в порівнянні з низькими і високими дозами[4]. У кріоциклах ми призначаємо естрадіолу валерат (Прогинова™) 4-8 мг на добу з 1-2 дня м.ц. або Естрожель™ трансдермально (1,5-3 мг/добу).

При товщині ендометрію 9-12 мм і його тришаровій структурі призначаються препарати: Лютеїна™ (400-600 мг на добу, вагінально або



Рис. 6
Алгоритм терапії II групи

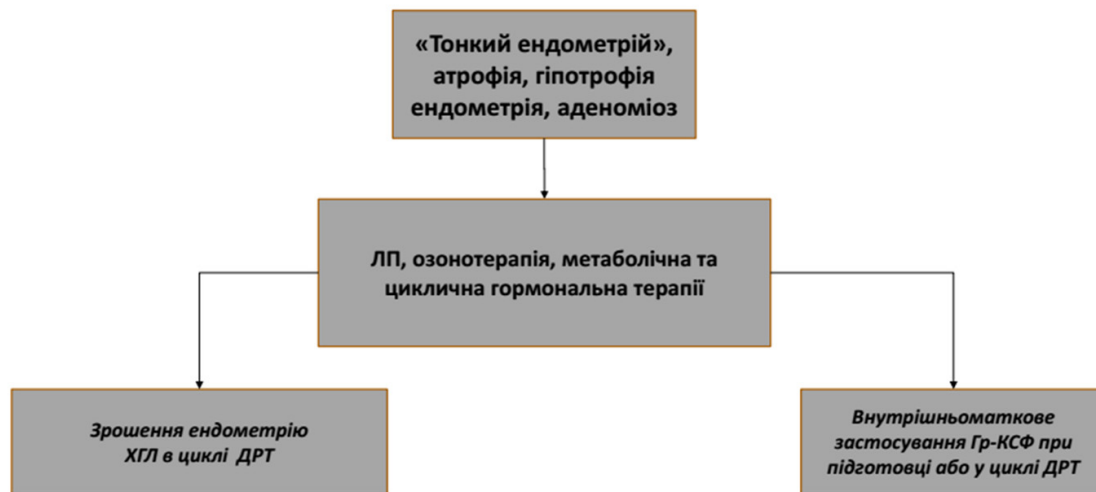


Рис. 7

Алгоритм терапії III групи

сублінгвально), Утрожестан™ (600 мг на добу, вагінально), Кринон гель 8% (1,125 г на добу, вагінально).

При наявності "тонкого" ендометрію призначаємо ЕГ в середньому 1,5 мг на добу (максимально - 3 мг) трансдермально або 4 мг на добу (максимально - 8 мг) при пероральному прийомі, в середній фолікулярній фазі стимульованого циклу, але не раніше періоду, коли фолікули досягають розміру 14-15 мм, що приблизно відповідає 7-8 дню циклу.

Гормональна підтримка лютеїнової фази стимульованого циклу вагінальними або сублінгвальними формами препаратів прогестерону починається з дня трансвагінальної пункції фолікулів або на наступний день. Після ЕГ призначаємо ЕГ (Прогинова™ перорально) в дозі 4 мг/добу і

мікронізований ПГ (Лютеїна™ або Утрожестан™) 400-600 мг/добу.

Зазначенні призначення продовжуються до проведення тесту на вагітність й, у разі позитивного результату - до 8-12 тижня з поступовим зниженням доз і відміною препаратів.

Клінічні дослідження ефективності застосування Гр-КСФ підтверджують його доцільність та покращання ехогенності, ехоструктури ендометрію, його морфофункціональних властивостей, рецептивності та імплантаційної здатності, а також підвищення частоти настання вагітності при повторних спробах лікування методами ДРТ в два рази [9].

Нашим пацієнткам II і III групи (19 жінок, 6 і 13 відповідно) ми призначали Філстим™ ("Біофарма") в циклі, що передуює черговій спробі

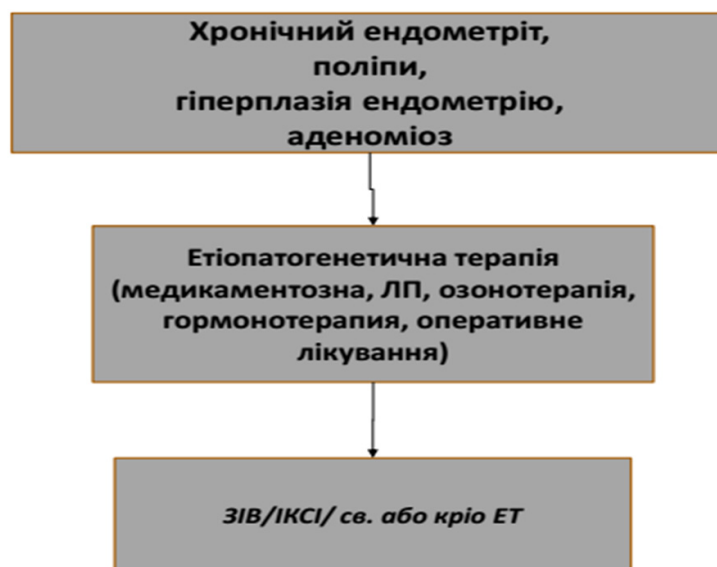


Рис. 8

Алгоритм терапії IV групи

ЗІВ або в циклі ДРТ, за наступною схемою: 1) перед циклом ДРТ - внутрішньоматкові зрошення на 12-й, 16-й, 20-й день менструального циклу в дозі 30 млн МО; 2) під час програми, якщо товщина ендометрію була 7 мм і більше, - введення 30 млн МОГр-КСФ в день застосування ХГЛ та через 48 годин (в день аспірації ооцитів), якщо ендометрій не потовщувався.

Для підвищення рецептивності ендометрію у пацієнок з порушенням рецептивного апарату і "тонким ендометрієм" (20 хворих II і III групи: 6 і 14 відповідно) ми проводили зрошення порожнини матки розчином ХГЛ в амбулаторних умовах за 22-26 годин до ЕТ.

Для поліпшення реологічних властивостей крові ми обрали Серміон™ (перорально по 10 мг 2 рази на добу, 2-3 місяці до програми ДРТ або по 10 мг 3 рази на добу, 15 днів з 1-го дня м. ц. в програмі), показаннями для призначення якого були: перенесені раніше операції на матці та придатках, хронічний ендометрит та резистентно-тонкий ендометрій, якщо передбачалося порушення васкуляризації ендометрію.

Отже, за результатами проведеної клінічної роботи з комплексної підготовки ендометрію до запліднення в програмах ДРТ клінічна вагітність наступила у: 19 пацієнок (67%) I групи, 3 пацієнок (25%) II групи, 10 пацієнок (45%) III групи, 19 пацієнок (63%) IV групи та 8 пацієнок (40%) V (контрольної) групи.

Висновки

1. Для підвищення результативності програм ДРТ у пацієнок з повторними невдалими спробами необхідно проводити комплексне поглиблене обстеження для з'ясування етіопатогенетичних причин порушення імплантації.
2. У 82,1% пацієнок з неефективними спробами ЗІВ/ІКСІ/ЕТ в анамнезі в результаті додаткового обстеження були виявлені патологічні зміни (хронічний ендометрит, патологія ендометрію, імунологічні розлади, дисбаланс ЕР і ПР), які, найімовірніше, перешкоджали імплантації.
3. Індивідуалізація тактики ведення пацієнок з повторними неодноразовими спробами ДРТ на основі розробленого алгоритму дозволяє підвищити результативність циклів ЗІВ/ІКСІ/ЕТ.
4. Використання лікувального плазмаферезу, озонотерапії, препаратів, що поліпшують пери-

феричний кровообіг, в період підготовки до програм ДРТ є ефективним методом корекції рецептивності ендометрію, а Г-КСФ, препарати ХГЛ в комплексі з гормонотерапією оптимізують підготовку ендометрію до імплантації.

5. В результаті проведеної аналітичної, діагностичної та лікувальної роботи з використанням сучасних методик і технологій на основі розробленої тактики проведення підготовчого етапу до програми ДРТ та оптимізації ембріологічного етапу нам вдалося в 2015-2016 рр. підвищити ефективність циклів ЗІВ/ІКСІ/ЕТ на 15,7% і досягти частоти настання клінічної вагітності у 52,7% випадків.

Література

1. Bakun O. V., Hlushko T. I. Some immunological factors in infertile women at the stage of preparation for ART. Zbirnyk tez konf. "Okhorona ta zakhyst zdorov'ialiudyny v umovakh s'ogodennia" 2014, Kyiv, 116-118. Ukrainian (Бакун О. В., Глушко Т. І. Деякі імунологічні показники у жінок з безпліддям на етапі підготовки до ДРТ / О. В. Бакун, Т. І. Глушко // Збірник тез конференції "Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення". - Київ, 2014. - С. 116-118).
2. Demographic state in 2017: express issue. State statistics service of Ukraine 2018. Ukrainian (Демографічна ситуація у 2017 році: Експрес-випуск [Електронний ресурс] // Державна служба статистики України 20.02.2018 № 55/0/10.2вн-18). www.ukrstat.gov.ua. Дата останнього доступу: 22.02.2018.
3. Kaminskyi V. V., Shalko M. N., Malusheva I. V., Mudra Yu. S. Application of organic estrogens in women from the tubal-peritoneal factor of infertility in the cycle of ART. Reproduct Endo 2017, 4(36), 90-94. Ukrainian (Камінський В. В. Застосування пероральних естрогенів у жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя в циклах ДРТ / В. В. Камінський, М. Н. Шалько, І. В. Малишева, Ю. С. Мудра // Репродуктивна ендокринологія. - №4(36). - 2017. - С. 90-94). DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.36.90-94>
4. Khazhylenko K. Endometrium and implantation towards to believe it or not. ZTZh J 2015, 9 (66). Ukrainian (Хажилєнко К. Ендометрій та імплантація назустріч розумінню очевидного-неймовірного [Електронний ресурс] / К. Хажилєнко // електронний журнал ЗТЖ. 2015.- № 9 (66)) <http://extempore.info/9-journal/164-endometriy-ta-implantatsiya-nazustrich-rozuminniu-ochevydnoho-neimovirnoho.html>. Дата останнього доступу: 15.02.2018.
5. Kotsabin N. V. Differential approach to the improvement of the endometrium implantation capacity in women with fertilization in vitro failure in anamnesis: This is for PhD degree in medicine. Ivano-Frankivsk 2017, 224. Ukrainian (Коцабин Н. В. Диференційований підхід до покра-

- шення імплантаційного потенціалу ендометрію у жінок із невдалими спробами запліднення *in vitro* в анамнезі: Дис. на зд. наук. ступ. к. мед. н., 14.01.01 - акушерство та гінекологія. Івано-Франківський національний медичний університет, 2017. - 224 с.).
6. Lesovska S. H. The state of the assisted reproductive technologies' imlementation in Ukraine. Slovoozdorov'e 2017, 8. Ukrainian (Лесовська С. Г. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні [Електронний ресурс] / С. Г. Лесовська // Слово о здоровье. - №8. - 2017). <http://ozdorovie.com.ua/stan-vprovadzhennya-dopomizhnih-reproduktivnih-tehnologiy-v-ukrayini/?lang=ru>. Дата останнього доступу: 25.02.2018.
 7. Shcherbina M. O., Antonian M. I., Lazurenko V. V., Mertsalova O. V., Demidenko D. I., Horbatovska E. V. Prevention and treatment of pregnancy complications after the application of extracorporal fertilization. Tavrisheskii medicobiologicheskii vestnik 2012, 15, 2, 1 (58), 337-339. Ukrainian (Щербіна М. О. Профілактика та лікування ускладнень вагітності після застосування екстракорпорального запліднення / М. О. Щербіна, М. І. Антонян, В. В. Лазуренко, О. В. Мерцалова, Д. І. Деміденко, Е. В. Горбатовська // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - том 15, № 2, ч. 1 (58). - С. 337-339).
 8. Suslikova L. V., Boris O. M., Kaminskyi V.V., Serbeniuk A. V. Optimization of the infertility management with tuboperitoneal factor before re-cycling of ART. Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. 2014, 1-2, 272-276. Ukrainian (Суслікова Л. В. Оптимізація тактики лікування безпліддя з трубно-перитонеальним фактором перед проведенням повторного циклу ДРТ [Електронний ресурс] / Л. В. Суслікова, О. М. Борис, А. В. Камінський, А. В. Сербенюк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - 2014.- Вип. 1-2. - С. 272-276). http://nbuv.gov.ua/UJRN/znpaagu_2014_1-2_87. Дата останнього доступу: 26.02.2018.
 9. Sytnikova V. O., Petrenko O. O. Trends of the assisted reproductive technologies' imlementation in Ukraine. Odesskiy Med J 2017, 1 (159), 67-69. Ukrainian (Ситнікова В. О., Петренко О. О. Тенденції застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні / В. О. Ситнікова, О. О. Петренко // Одеський медичний журнал. - № 1 (159). - 2017. - С. 67-69).
 10. Yuzko O. M. The state and the perspectives of the assisted reproductive technologies' development the treatment of infertility in Ukraine. Zhinochii likar 2015, 5, 17-20. Ukrainian (Юзько О. М. Стан і перспективи розвитку допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя в Україні / О. М. Юзько, Т. А. Юзько, Н. Г. Руденко // Жіночий лікар. - 2015. - № 5. - С. 17-20).