

СУБФЕРТИЛЬНОСТЬ: ФИЛОСОФИЯ И МЕТОДОЛОГИЯ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ II*



И.И. ГЛАДЧУК

д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

В.В. ДОЩЕЧКИН

врач акушер-гинеколог высшей категории, главный врач центра репродуктивной медицины «Клиника Ремеди», г. Одесса
ORCID: 0000-0002-1840-2409

Контакты:

Дощечкин Владимир Владимирович
«Клиника Ремеди»

65039, Одесса, Канатная, 130А
тел.: +38 (094) 950 09 03
e-mail: remediivf@ukr.net

О СУБФЕРТИЛЬНОСТИ И ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ ОТНОШЕНИЯХ

В качестве причин субфертильности и бесплодия часто рассматриваются одни и те же анатомо-физиологические особенности репродуктивной системы. В литературе также можно встретить синонимы – физические или фенотипические особенности. По своему происхождению и классификации они являются нормальными фенотипическими вариантами развития репродуктивной системы. Необходимо подчеркнуть, что в зависимости от сочетания и взаимодействия подобных врожденных и/или приобретенных отличительных признаков степень их влияния на плодovitость носит индивидуальный характер.

В качестве примера индивидуального подхода к изучению причинно-следственных отношений может служить оценка действия андрогенов на кожу и ее придатки. Индивидуальная чувствительность к гормонам подчиняется общим законам регуляции оси гипоталамус – гипофиз – исполнительные органы/мишени. Подобная регуляция в организме происходит с использованием принципа отрицательной обратной связи. Однако реакция на гормоны в значительной степени зависит от экспрессии рецепторов в тканях-мишенях, конгруэнтных к молекулам тех или иных фракций андрогенов. В данном случае индивидуальный подход к оценке причинно-следственных отношений предполагает не только оценку референтных значений фракций андрогенов в крови, но и прямое или косвенное изучение суммарной экспрессии рецепторов в тканях. Рецепторы в тканях находятся под влиянием внешних и внутренних факторов, о которых можно судить по результатам обследования.

При изучении природы субфертильности иногда возникает необходимость в исследовании восприимчивости эндометрием половых стероидных гормонов. Такую информацию можно получить посредством биопсии слизистой оболочки матки с последующим гистохимическим исследованием или же с помощью электронной микроскопии. Однако используя офисную штрих-биопсию, посредством которой «вслепую» получают небольшое количество материала для подобных исследований, далеко не всегда можно составить полное

представление о состоянии эндометрия и его функции. Эндометрий может иметь отдельные дефектные поля, обладающие низким количеством рецепторов и другими патологически измененными участками, которые не попали в исследуемый материал.

В практике репродуктивной медицины весьма популярна косвенная, не инвазивная оценка пролиферирующего и секреторно-трансформирующего эффекта воздействия гормонов на ткани, осуществляемая посредством проведения УЗИ. Ультразвуковая трансвагинальная сонография (ТВС) стала отличной возможностью изучения тонких циклических изменений в тканях, происходящих под влиянием половых стероидных гормонов. Безусловно, эти методы не противоречат, а лишь дополняют друг друга.

В конечном счете, наиболее точное представление о причинно-следственных отношениях между андрогенами в крови и экспрессией рецепторов к гормонам может сложиться с учетом влияния на тканевые рецепторы следующих условий:

- Рецепторы кожи к андрогенам находятся под контролем не только андрогенов, но и эстрогенов, гестагенов и других субъектов эндокринного, паракринного и адренергического влияния на кожу.
- Рецепторы к андрогенам в коже и ее придатках детерминированы генетически. Их количество и локализация изначально носит индивидуальный характер. Однако представительство рецепторов в тканях может изменяться под воздействием внешних факторов (воспаление, ятрогении, медикаментозная терапия).
- Определенные коррективы может внести сенсбилизация рецепторов кожи и ее придатков к экзо- и эндогенным антигенам при врожденном и приобретенном иммунодефиците.
- Важным фактором, определяющим реакцию кожи на действие андрогенов, может оказаться развитие дерматита на фоне сенсбилизации бактерий к протеинам и белкам собственных тканей и клеток.

ПРОБЛЕМА НЕОДНОРОДНОСТИ СРАВНИВАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Казалось бы, время эмпирических выводов осталось в прошлом. Безусловны преимущества получения доказательств высокого

* Часть I опубликована в журнале «Репродуктивная эндокринология» №3 (41), 2018.

уровня при изучении факторов влияния на фертильность. Однако существует проблема, на которую следует обратить внимание.

В работах, где изучается действие различных факторов на фертильность, корректность проведения сравнительных исследований затруднена тем обстоятельством, что выживаемость сравниваемых гамет и эмбрионов не является константой. Работы Н. Leridon и А. Spira (1984) [1] показали, что сравнительная оценка фертильности в исследовании может оказаться не вполне корректной, т. к. сравниваются пациенты с изначально различным потенциалом фертильности. В то же время С.Н. Лапач и соавт. (2000) [2], подчеркнули, что для корректной оценки статистических рядов важна прежде всего однородность сравниваемых показателей. Отождествляя фертильность с выживаемостью эмбрионов, развивающихся в различные отрезки времени, в т. ч. у одних и тех же женщин, мы не всегда поступаем корректно.

Любой эмбрион запрограммирован на оригинальную устойчивость к повреждениям, а его генотип обладает индивидуальным потенциалом выживаемости и изменчивости. Тем не менее, эти свойства эмбриона при изучении влияния внешних факторов на исходы беременности мало учитываются.

ВАЖНЫ ЛИ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТЬ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ДЛЯ ЗАЧАТИЯ?

В основе гомеостаза генома в целом, как и отдельного генотипа, лежит ряд механизмов, которые обеспечивают динамическое постоянство генетической структуры популяции. Важнейшими из них являются гетерозиготность и полиморфизм, причем последний – это наиболее эффективный механизм адаптации к условиям внешней среды, утверждают Р.В. Тузова (2010) [3], Д.Э. Подольский и А.И. Корженевич (2015) [4]. Тот или иной отклоненный признак, закрепленный в генах, может существенно влиять на выживаемость эмбрионов. Работы W. Weber (1999) [5] и других авторов по исследованию полиморфизма генов эмбриона в определенной степени подтверждают вышеизложенное [6–9].

Полиморфизм генов как проявление индивидуальной изменчивости эмбрионов может присутствовать в гетерозиготной и адаптационной форме. Гетерозиготный полиморфизм можно рассматривать как следствие высокой усредненной выживаемости гетерозигот в сравнении с выживаемостью гомозигот. При адаптационной форме полиморфизма определяется преимущество двух и более генотипов, в зависимости от условий, в которых они находятся. В результате многовекторного давления на геном факторов естественного и/или искусственного отбора возникает динамическое равновесие в соотношении частот аллелей. «...Концепция «адаптивной нормы» постулирует, что за внешне «нормальными», наиболее приспособленными «средними» фенотипами стоит множество самых разнообразных генотипов...» [10, 11]. Некоторые генотипы, менее приспособленные к условиям внешней среды, в конкретный период времени и в иных условиях, оказываются более приспособленными, формируя устойчивый

фенотип. Такая реакция генотипа является проявлением широкой нормы адаптации в различных условиях внешней среды. Генетическая изменчивость, контролируемая аллельными генами, может быть определена «наличием в популяции двух и более аллелей локуса. Полиморфной считается популяция с частотой гетерозигот в локусе, превышающей 1–5%» [10]. Большинство генов в каждом эмбрионе представлено двумя типами аллелей, отцовским и материнским. Когда оба типа аллелей идентичны, генотип считается гомозиготным, когда аллели разные – гетерозиготным. Поскольку выживаемость гетерозигот в целом выше, полиморфизм генов, по-видимому, способен быть в числе факторов, оказывающих влияние на выживаемость генома *in vivo* и *in vitro*. Таким образом, при проведении сравнительных исследований на эмбрионах следует учитывать как минимум фактор полиморфизма генов.

О РОЛИ ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ

В медицинской науке достаточно долго доминировал традиционный подход к проблеме бесплодия, когда значительное внимание уделялось изучению внешних факторов, в частности инфекционных, как, например, в работе D.A. Eschenbach (1987) [12] и в ряде работ других авторов [13–15]. Оценка внутренних факторов в основном сводилась к диагностике генетически наследуемых заболеваний, уточнению конституции, соматических болезней и прочих состояний, сопровождающихся патологическими изменениями, под влиянием внешних факторов.

Традиционный для XIX и XX веков взгляд на проблему бесплодия, преломленный через призму инфекционного начала, в последние годы заметно утратил лидирующие позиции. После многолетнего применения противовоспалительной терапии и антибиотиков в борьбе с бесплодием стала понятна неоднозначность и неочевидность некоторых привычных подходов к оценке инфекции как фактора снижения плодовитости. Многоцентровые контролируемые исследования J.C. Kasius и соавт. (2011, 2012) [16, 17] не показали сколько-нибудь существенного влияния хронических эндометритов на результаты процедуры ICSI (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку). Количество эндометритов у женщин, подлежащих процедуре ICSI, также оказалось весьма незначительным – 2,8%, а исходы процедур ICSI практически не отличались от группы сравнения. Безусловно, роль восходящей инфекции в патогенезе развития некоторых форм как мужского, так и женского бесплодия не вызывает сомнения. Тем не менее, последние исследования показывают: вопрос актуальности такого внешнего фактора, как инфекция, лежит скорее в плоскости профилактики бесплодия, нежели его лечения [18–25]. Благодаря совершенству новых диагностических подходов стало понятно, что воспалению и развитию спаечного процесса в области придатков матки часто сопутствует наружный эндометриоз [26–29].

Существенно снизить роль влияния внешних факторов на плодовитость позволило быстрое развитие на рубеже прошлого и нынешнего веков вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [30–37]. Развитию ВРТ предшествовал подъем в области усовершенствования эндо-

скопических методов диагностики и лечения бесплодия, потенциал которых, по-видимому, далеко не исчерпан [38–40]. Тем не менее, именно внутренние факторы, возникающие эволюционно, в процессе фило- и онтогенеза, определяют развитие болезни и придают ей свои черты в клиническом и морфологическом выражении [41].

По-видимому, вопрос изучения индивидуальной способности к воспроизводству находится на стыке интересов генетики, молекулярной биологии, эмбриологии, цитологии, иммунологии, тератологии, патофизиологии и других естественных наук. К сожалению, факторы, детерминирующие природное снижение плодовитости, до настоящего времени чаще получают дискретную оценку, нежели конкретную. Указанная проблема является одной из трудноразрешимых в организации оптимального медицинского сопровождения субфертильной супружеской пары. Это одна из причин, которая побудила нас искать объяснение низкой фертильности в фенотипических особенностях анатомии и физиологии репродуктивной системы.

Известно, что анатомические изменения, наступившие в результате действия внутренних и внешних факторов, таких как врожденные аномалии развития, перенесенное воспаление, эндометриоз, травмы или ятрогении, которыми часто объясняют снижение фертильности, обнаруживают лишь у 45% женщин и не более чем у 40% мужчин [42–44]. В то же время в 5–30% случаев структура бесплодия представлена его необъяснимыми формами, и роль «неочевидных» для диагностики факторов здесь, по-видимому, является ведущей, утверждают G.N. Allahbadia (2016) [45] и T.A. Gelbaya с соавт. (2014) [46]. У мужчин частота необъяснимых форм бесплодия еще выше и может достигать 37%, как показано в работах A.A. Templeton и G.C. Penney, а также других авторов [47–51]. О том, что существенные разночтения в изучении частоты необъяснимого бесплодия могут быть следствием не только различной оснащенности клиник, но и различных методологических подходов к установлению диагноза, сообщил I. Popovich (2012) [52].

В числе обсуждаемых причин снижения фертильности, изучение которых ведется весьма быстрыми темпами, рассматриваются следующие внутренние факторы:

- ❖ Устойчивость к повреждению и индивидуальный потенциал выживаемости генотипа (эмбриона).
- ❖ Трудно диагностируемые малые аномалии развития, которые снижают компетенцию органов и тканей, участвующих в механизмах репродукции человека.
- ❖ Энзимопатии как микрповреждения спермато- и овогенеза.
- ❖ Микрповреждения гистогематологических (гематофолликулярного и гематотестикулярного) барьеров репродуктивной системы как потенциальные факторы нарушения спермато- и овогенеза.
- ❖ Врожденные и/или приобретенные стигмы кровообращения внутренних гениталий, включая возрастные изменения.
- ❖ Проблема врожденных аномалий развития органов мочеполовой системы, выполняющих дренажную и транспортную функцию.

- ❖ Врожденные микроаномалии брюшины, нарушения фибринолиза и/или нарушения апоптоза как факторы, способствующие развитию спаечного процесса.

- ❖ Микрповреждения инсулиновой системы как факторы высокого риска развития бактериального вагиноза, восходящей инфекции, гиперандрогений и нарушения функции клеток Сертоли.

- ❖ Факторы снижения фертильности, связанные с дефектами или избыточной продукцией антимюллеровой субстанции.

Такие факторы снижения плодовитости, как фенотипические особенности органов и тканей репродуктивной системы, все еще нуждаются в изучении и совершенстве методологии их оценки. Одной из поставленных нами задач было максимально точное изложение современного представления об индивидуальных анатомо-физиологических особенностях механизма зачатия.

НАРУШЕНИЕ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ЗАЧАТИЯ

В качестве обязательных условий успешного зачатия рассматриваются:

- ❖ Компетентность гамет.
- ❖ Подтверждение факта овуляции и развития желтого тела.
- ❖ Сохранение условий встречи гамет.
- ❖ Сохранение условий миграции зиготы/эмбриона в полость матки.
- ❖ Сохранение условий для успешной имплантации бластоцисты.

Нарушение любого из вышеприведенных условий приводит к снижению фертильности (диагр. 2) (диаграмма 1 была представлена в первой части статьи).

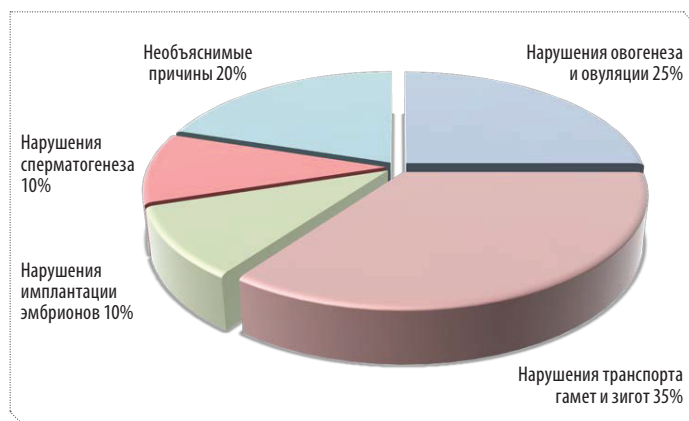


Диаграмма 2. Структура нарушений обязательных условий зачатия

Универсальная рабочая классификация причин низкой фертильности, основанная на изучении нарушений условий зачатия, используется в «Клинике Ремеди» (г. Одесса) более 15 лет. Ее особенностью является возможность учета нозоформ внутри представленных выше сегментов без внесения изменений в структуру классификации. Гендерные показатели также учитываются внутри пяти основных категорий. Классификация учитывает любые формы клинического проявления дисфункции органов, тканей и/или отдельной группы клеток в случае нарушения как одного, так и нескольких обязательных условий зачатия.

Данная система классифицирует статистически однородные нозологические единицы, в качестве которых выступают различные нарушения условий зачатия. Внутри основных пяти сегментов легко размещаются все существующие нозоформы бесплодия, включенные в классификацию болезней X-XI пересмотров. Например, нарушение подвижности сперматозоидов учитывается не в категории «нарушения сперматогенеза», а в категории «нарушения транспорта гамет, зигот и эмбрионов». Олиго- или азооспермия, в зависимости от причины нарушения, может находиться как в сегменте «нарушения сперматогенеза», например, при генетической природе AZF-делеций, так и в сегменте «нарушения транспорта гамет», при обтурационной форме экскреторного бесплодия. Повреждение гематотестикулярного барьера с развитием аутоиммунного орхита и «синдром только клеток Сертоли» найдут свое место в нарушениях сперматогенеза. Эндометриоз/аденомиоз помещен в раздел «нарушения имплантации» и/или «нарушения транспорта гамет и эмбрионов» в зависимости от той или иной клинической формы проявления патологии. Сексуальные расстройства преимущественно сопровождаются нарушением транспорта гамет. С другой стороны, врожденные аномалии развития и, например, генетические болезни, могут проявляться нарушениями одного или нескольких обязательных условий зачатия. Особенностью представленной классификации является возможность учета не только всех известных на сегодня причин субфертильности и бесплодия, но и тех, которые, вероятно, будут обнаружены в будущем.

ОБ «ОЧЕВИДНЫХ» И «НЕОЧЕВИДНЫХ» ПРИЧИНАХ СНИЖЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Статистические выкладки показывают, что причины, вызывающие стойкие формы бесплодия, в большинстве своем являются «очевидными» (англ. *obvious, known*). Очевидные причины, как правило, вызывают нарушения обязательных условий зачатия. К таковым можно отнести отсутствие гамет или нарушение гаметогенеза, хроническую ановуляцию, трубный, перитонеальный или цервикальный блок транспорта гамет, некоторые виды врожденных аномалий развития внутренних гениталий, а также ятрогении и другие нарушения, которые сопровождаются очевидными анатомическими и/или функциональными расстройствами. Указанные нарушения очевидных условий сохранения плодovitости хорошо изучены и подробно изложены в соответствующих руководствах по вопросам диагностики и лечения бесплодия ВОЗ, Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) [5–7, 16, 17, 45].

Особый интерес вызывают т. н. внутренние факторы, влияние которых на фертильность часто относят к разряду «неочевидных» (англ. *non-obvious, suspected causes*). Обсуждение роли большинства неочевидных причин, как правило, носит дискуссионный характер, а их присутствие чаще сопровождается субфертильностью, чем бесплодием. В то же время желательнее, чтобы диагностика

неочевидных причин бесплодия в браке была лаконичной и предельно рациональной [53, 54]. Изучение ряда факторов бесплодия, которые считаются неочевидными, может оказаться ключом к построению оптимального алгоритма ведения бездетной семейной пары. Необходимым условием является точность диагностики и корректность клинической интерпретации полученной информации. Ряд неочевидных факторов, детерминирующих фертильность, а также их диагностика будут рассмотрены ниже.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕНЕДЖМЕНТА БЕСПЛОДНЫХ ПАР

Проблеме оптимизации натурального зачатия у пар с бесплодием посвящены труды Т. Child (2013) [55] и ряда других авторов [56–58]. Принципы рационального ведения и алгоритмы обследования супружеских пар с бесплодием изложены в работах многих исследователей [59–79].

Эффективный менеджмент бесплодной супружеской пары в первую очередь предполагает уточнение категории, к которой следует отнести супругов, в соответствии с уровнем их фертильности: «субфертильность», «сомнительная фертильность» или «инфертильность». Исключив очевидные нарушения условий зачатия, необходимо составить план дальнейшего ведения бездетной супружеской пары. Если основные условия зачатия не нарушены, низкую фертильность следует рассматривать в рамках проблемы необъяснимого бесплодия [80–85].

Многие авторы подчеркивают важность учета фактора времени, который характеризует эффективность менеджмента бездетной супружеской пары [86–88]. Это целый ряд временных характеристик, которые следует принимать во внимание в первую очередь: возраст пациентов, продолжительность периода непреднамеренной бездетности, продолжительность наблюдения, продолжительность той или иной терапии, время, прошедшее после оперативных вмешательств, и т. д. По мнению J. Menken и соавт. (1986) [89], а также других авторов [90–98], фактор времени и возраст женщины являются определяющими в вопросах выбора тактики и рационального ведения супружеской пары. Важная роль отводится сбору анамнеза, когда необходимо получить как можно более полное представление об истинной продолжительности периода временной непреднамеренной бездетности. E.F. Jones и J.D. Forrest (1992) [99] и другие авторы [100–104] сообщают, что не менее четверти периода применения в целях контрацепции прерванного полового акта следует отнести к состоянию непреднамеренной бездетности в силу низкой эффективности данного метода.

Ценной является информация о врожденных или приобретенных травмах гениталий, операциях, ятрогениях, фенотипических особенностях репродуктивной системы супругов. Необходимо исключить очевидные аномалии развития внутренних гениталий, ассоциированные со снижением фертильности [105]. Также следует уточнить риски воздействия в настоящем и прошлом потенциально опасных внешних факторов, в частности заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), никотина, токсикогенов, лекарств, спорта, преформированных физических

факторов, специальных диет, солей тяжелых металлов и т. д. [59, 106]. Наличие клинических проявлений нарушений функции щитовидной железы, галакторея/гиперпролактинемия, диабет, патология надпочечников, ожирение и некоторые другие соматические заболевания могут также потребовать обследования и лечения.

О СТРАТЕГИИ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ СУБФЕРТИЛЬНОЙ ПАРЫ

Детальное изучение всего спектра ассоциированных с бесплодием проблем, часто затратное по времени и средствам, далеко не всегда эффективно с точки зрения получения конечного результата. Иная стратегия предполагает, на наш взгляд, рациональный подход к решению проблемы. Попыткам глубокой детализации всех вероятных причин снижения плодовитости уже на начальных этапах обследования следует предпочесть получение общего представления об уровне фертильности супругов. В первую очередь необходимо исключить очевидные причины бесплодия в браке.

Проводится оценка потенциала фертильности супругов, которая определяет последовательность дальнейших действий врача. Очевидно, что парам с тяжелыми формами нарушений обязательных условий зачатия необходимо рекомендовать хирургическое лечение или оплодотворение *in vitro* (ОИВ) как можно быстрее, пояснив риск снижения фертильности. К этой группе также следует отнести возрастных пациентов. Если у мужчины наблюдается прогрессирующее ухудшение показателей спермограммы, необходимо заблаговременно рассмотреть вопрос о криоконсервации лучших образцов спермы. Критичный репродуктивный возраст пациентки и/или низкий уровень овариального резерва в ряде случаев ограничивает возможности репродуктивных клиник получением единичных ооцитов в натуральных или модифицированных протоколах ОИВ [107, 108].

Напротив, уровень антимюллерова гормона в плазме крови выше 0,8 нг/мл в сочетании с наличием не менее пяти в одном или как минимум шести антральных фолликулов диаметром более 5 мм в обоих яичниках сохраняет надежду на успех при проведении контролируемой гиперстимуляции яичников и ОИВ [109, 110]. В начале обследования тактически правильным будет изучение овуляции, особенностей формирования овуляторной стигмы, размеров овулирующего фолликула и желтого тела, а также соответствия структуры эндометрия стандартам нормы. Уже в первом же цикле наблюдения рекомендуется проведение «контролируемой овуляции», а в течение двух последующих могут быть проведены попытки получения беременности с помощью внутриматочной инсеминации (ВМИ). Проверку проходимости маточных труб до проведения ВМИ мы не рассматриваем как обязательное условие при наличии следующих обстоятельств: нормальный биоценоз во влагалище, отсутствие указаний на перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза и ЗППП, отсутствие в анамнезе осложненного аппендицита и полостных операций.

Только после проведения лапароскопии, а при необходимости и гистероскопии можно установить окончательно

ный диагноз бесплодия неясного генеза. Автор не является сторонником проверки фаллопиевых труб методом гистеросальпингографии в силу ряда причин: прямое воздействие рентгеновских лучей на гонады, потенциальный тератогенный эффект, болезненность, невозможность оценки перитонеального и других форм наружного эндометриоза, невозможность прямой визуальной оценки фимбриального аппарата воронки проходимых для контраста фаллопиевых труб и сложность оценки паратубарных сращений, риск восходящей инфекции. В числе методов контрастирования фаллопиевых труб наиболее перспективным и безопасным нам представляются сонографические, в частности HyFoSy (вариант тубогистеросонографии специальной пеной) [111, 112]. Применение ТВС в технике мобильного гидроакустического окна (ТВС+МГО) предоставляет возможность анатомической и функциональной оценки фимбрий или воронок маточных труб без использования дополнительного контрастирования более чем у 30% субфертильных женщин [113, 114].

Мы разделяем мнение ряда авторов о целесообразности проведения двух циклов ВМИ, которые включают 90% успешных результатов [115, 116]. Если ВМИ не принесла желанного результата, необходимо продолжить обследование, проведя лапаро- или фертилоскопию, и лишь затем следует переходить к проведению ОИВ [56, 57]. ВМИ предпочтительнее проводить в день овуляции или накануне. Введение 0,5–1,0 мл взвеси сперматозоидов навстречу продвигающейся по трубе яйцеклетке потенциально способно нарушить физиологический процесс ее миграции. Это может негативно сказаться на достижении зиготы/эмбрионом полости матки и последующей имплантации. В то же время объем вводимой суспензии должен быть достаточным для соблюдения оптимальных условий зачатия, гомеостаза и транспорта гамет и эмбрионов.

Как ни странно, факт отсутствия беременности после нескольких попыток ВМИ имеет и свою положительную сторону, поскольку позволяет уменьшить затраты и потерю времени на дополнительные исследования, связанные с изучением состояния влагалища, шейки матки и ауто- или изосенсибилизации к собственным антигенам сперматозоидов у супругов и/или при сомнительных характеристиках фертильности спермы. В то же время наступившая после ВМИ беременность является свидетельством того, что наиболее вероятной причиной ее отсутствия были вышеперечисленные факторы.

Важность проведения ТВС в репродуктивной медицине сложно переоценить. В процессе подготовки к процедуре ТВС можно получить подробную информацию о темпах роста доминантного фолликула, толщине и структуре эндометрия, его рецепции к половым стероидам, субэндометриальной активности миометрия, времени и условиях проведения тестов на совместимость. При помощи ТВС можно подтвердить прошедшую овуляцию, ее характер, присутствие свободной или изолированной жидкости в отлогах местах малого таза, выявить функциональные кисты яичников и прочие кисты, включая паратубарные, параовариальные, дермоидные и «шоколадные». Полезным будет выявление подслизистых миоматозных узлов с оценкой

степени деформации полости матки, очагов аденомиоза, кист и других признаков поражения матки эндометриозом. При помощи ТВС можно получить информацию об особенностях формирования желтого тела, наличии переходных образований фолликулярного происхождения, волнах фолликулогенеза, оценить состояние фолликулярного аппарата яичников, фимбрио-овариальные отношения, присутствие спаечного процесса в полости матки и малом тазе и пр. [117–126]. Уз исследования крайне важны для получения информации о патологически измененных фаллопиевых трубах, функциональном состоянии фимбрий маточных труб, особенностях механизма «захвата» и транспорта яйцеклетки и др. Сегодня возможности технологии ОИВ позволяют широко проводить зачатие в естественных или модифицированных циклах. В этой связи актуальной становится оценка формирующейся стигмы в стенке фолликула, а также изучение других сонографических предикторов овуляции. Оценка этих признаков и правильная клиническая интерпретация дают возможность точного расчета времени для получения компетентного ооцита.

РЕЗЕРВЫ НАТУРАЛЬНОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Изучение неочевидных факторов снижения фертильности, в частности, фенотипических особенностей репродуктивной системы, по-видимому, является наиболее перспективным направлением поиска резервов натуральной фертильности. Однако диагностика неочевидных факто-

ров снижения фертильности весьма сложна, а клиническая трактовка полученных результатов обследования, как правило, не является однозначной. Возможности современной диагностики очевидных и неочевидных факторов бесплодия, изучение физиологии, патологии и индивидуальных особенностей органов и тканей репродуктивной системы позволяют разрабатывать и внедрять новые алгоритмы ведения субфертильных пар, направленные на оптимизацию существующего потенциала плодovitости супругов, или принять своевременное решение о применении ВРТ [57, 127–130].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В числе «неочевидных» факторов, не объясняющих природу стойкого бесплодия, но способных детерминировать уровень фертильности внутри плодovитой популяции, прежде всего, следует рассматривать распространённые малые аномалии развития репродуктивной системы, которые классифицируются как нормальные фенотипические варианты. Изучение влияния малых стигм репродуктивной системы на эффективность механизмов зачатия является ключом к пониманию природы субфертильности. Совершенство методологии и клинических способов оценки фенотипических особенностей репродуктивной системы в рамках практического применения предложенной «концепции малых стигм» рассматривается нами как одно из важнейших условий оптимизации фертильного потенциала супругов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leridon, H., Spira, A. "Problems in measuring the effectiveness of infertility therapy." *Fertil Steril* 41 (1984): 580–6.
2. Лапач, С.Н., Чубенко, А.В., Бабич, П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: Морюн, 2000. – 320 с.
3. Lapach, S.N., Chubenko, A.V., Babich, P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv. Morion (2000): 320 p.
4. Тузова, Р.В. Молекулярно-генетические механизмы эволюции органического мира. Генетическая и клеточная инженерия. – Минск: Беларус. навука, 2010. – С. 85–87.
5. Tuzova, R.V. Molecular genetic mechanisms of the evolution of the organic world. Genetic and cellular engineering. Minsk. Belarus. Science (2010): 85–7.
6. Подольский, Д.Э., Корженевич, А.И. Генетический полиморфизм как адаптивная норма организма. – Минск: ПолесГУ, 2015. – С. 363–364.
7. Podolskiy, D.E., Korzhenevich, A.I. Genetic polymorphism as an adaptive norm of the organism. Pinsk. PolesGU (2015): 363–4.
8. Weber, W. "Populations and genetic polymorphisms." *Mol Diagn* 4.4 (1999): 299–307.
9. Каримов, Х.Я. Анализ генотипических вариантов полиморфизма гена CYP2C9 в узбекской популяции / Х.Я. Каримов, С.Б. Азимова, К.Т. Бобоев // Международный медицинский журнал. – 2012. – №4. – С. 106–109.
10. Karimov, H.Y., Azimova, S.B., Boboev, K.T. "Analysis of genotypic variants of the polymorphism of the CYP2C9 gene in the Uzbek population." *International Medical Journal* 4 (2012): 106–9.
11. Siasi, E., Aleyasin, A. "Four Single Nucleotide Polymorphisms in INSR, SLC6A14, TAS2R38, and OR2W3 Genes in Association with Idiopathic Infertility in Persian Men." *J Reprod Med* 61.3–4 (2016): 145–52.
12. Гордеева, Е.Г. Частота анеуплоидий в гаметax у фертильных мужчин / Е.Г. Гордеева, Л.В. Шилейко, О.С. Панкратова, Л.Ф. Курило // Генетика. – 2011. – Т. 47., № 6. – С. 828–835.
13. Gordeeva, E.G., Shileiko, L.V., Pankratova, O.S., Kurilo, L.F. "The frequency of aneuploidy in gametes in fertile males." *Genetics* 47.6 (2011): 828–35.
14. Гордеева, Е.Г. Частота встречаемости гамет с анеуплоидией у мужчин с нарушением репродуктивной функции / Е.Г. Гордеева, Т.М. Сорокина, Л.В. Шилейко и др. // Мед. генетика. – 2013. – №2. – С. 18–24.

15. Gordeeva, E.G., Sorokina, T.M., Shileiko, L.V., et al. "Frequency of occurrence of gametes with aneuploidy in men with reproductive disorders." *Medical genetics* 2 (2013): 18–24.
16. Алтухов, Ю.П. Генетические процессы в популяциях: Учеб. пособие. 3-е изд., перераб. и доп. / Ю.П. Алтухов. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2003. – 431 с.
17. Altukhov, Y.P. Genetic processes in populations: Tutorial. 3-rd ed., revised and add. Moscow. ICC "Akademkniga" (2003): 431 p.
18. Алтухов, Ю.П., Курбатова О.Л. Проблемы адаптивной нормы в популяциях человека / Ю.П. Алтухов, О.Л. Курбатова // Генетика. – 1990. – № 26(7). – С. 583–597.
19. Altukhov, Y.P., Kurbatova, O.L. "Problems of adaptive norms in human populations." *Genetics* 26.7 (1990): 583–97.
20. Eschenbach, D.A. "Infertility caused by infection." *Contemp Obstet Gynecol* 32 (1987): 29–46.
21. World Health Organization. "Infections, pregnancies, and infertility: perspectives on prevention." *Fertil Steril* 47(1987): 964–8.
22. Soper, D.E., Brockwell, N.J., Dalton, H.P., Johnson, D. "Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis." *Am J Obstet Gynecol* 170 (1994): 1008–14.
23. Eckert, L.O., Hawes, S.E., Wolner-Hanssen, P., et al. "Prevalence and correlates of antibody to chlamydial heat shock protein in women attending sexually transmitted disease clinics and women with confirmed pelvic inflammatory disease." *J Infect Dis* 175 (1997): 1453–8.
24. Kasius, J.C., Fatemi, H.M., Bourgain, C., et al. "The impact of chronic endometritis on reproductive outcome." *Fertil Steril* 96.6 (2011): 1451–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039
25. Kasius, J.C., Broekmans, F.J., Sie-Go, D.M., et al. "The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study." *Hum Reprod* 27.1 (2012): 153–8. DOI: 10.1093/humrep/der341
26. Cates, W. Jr, Rolfs, R.T. Jr, Aral, S.O. "Sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory disease, and infertility: an epidemiologic update." *Epidemiol Rev* 12 (1990): 199–220.
27. Mayaud, P. "The role of reproductive tract infections." In: Boerma, J.T., Mgalia, Z., eds. Women and infertility in sub-Saharan Africa: a multi-disciplinary perspective. Amsterdam. Royal Tropical Institute Press (2001): 71–108.
28. World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections: methods and results used by WHO to generate 2005 estimates. Geneva. World Health Organization (2011).
29. Novy, M., Eschenbach, D., Witkin, S. "Infections as a Cause of Infertility." *Glob lib women's med* (2008). DOI: 10.3843/GLOWM.10328

30. Westrom, L.V. "Sexually transmitted diseases and infertility." *Sex Transm Dis* 21 (1994): 532–7.
31. Araujo Viana, G., Cela, V., Ruggiero, M., et al. "Endometritis in Infertile Couples: The Role of Hysteroscopy and Bacterial Endotoxin." *JBRA Assist Reprod* 19.1 (2015): 21–3. DOI: 10.5935/1518-0557.20150006
32. Scholes, D., Stergachis, A., Heidrich, F.E., et al. "Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydia infection." *N Engl J Med* 334 (1996): 1362–6.
33. Pinto, V., Matteo, M., Tinelli, R., et al. "Altered uterine contractility in women with chronic endometritis." *Fertil Steril* 103.4 (2015): 1049–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007
34. American society for reproductive medicine. "Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis." *Fertil Steril* 67 (1997): 817–21.
35. American society for reproductive medicine. "Endometriosis and infertility." *Fertil Steril* 86 Suppl. 4 (2006): s156–60.
36. Hughes, E.G., Fedorkow, D.M., Collins, J.A. "A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility." *Fertil Steril* 59 (1993): 963–70.
37. Antsiferova, Y., Sotnikova, N., Bogatova, I., Boitsova, A. "Changes of apoptosis regulation in the endometrium of infertile women with tubal factor and endometriosis undergoing in vitro fertilization treatment." *JBRA Assist Reprod* 18.1 (2014): 2–6. DOI: 10.5935/1518-0557.20140084
38. Edwards, R.G., Purdy, J.M. Human conception in vitro. Proceedings of the first Bourn Hall Meeting, Bourn Hall, Cambridge, Sept. 3–5, 1981.
39. Edwards, R.G. The history of assisted human conception with especial reference to endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104.3 (1996): 183–204.
40. Edwards, R.G., Steptoe, P.C., Abraham, G.E., et al. "Steroid assays and preovulatory follicular development in human ovaries primed with gonadotrophins." *Lancet* 2 (1972): 611–5.
41. Gardner, D.K., Weissman, A., Howies, C.M., Shoham, Z. Textbook of assisted reproductive techniques. Laboratory and clinical perspectives. 2nd ed. London; New York. Taylor & Francis Group (2004): 984 p.
42. Brinsden, P.R., Ed. Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction. 3-rd ed. Bourn Hall Clinic; Bourn Cambridge. Taylor & Francis (2005): 688 p.
43. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 592 с.
44. Kulakov, V.I., Leonov, B.V., Kuzmichev, L.N., Eds. Treatment of female and male infertility. Assisted reproductive technologies. Moscow. Medical News Agency (2005): 592 p.

36. Юзько, О.М. Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О.М. Юзько, Т.А. Юзько, Н.Г. Руденко // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – 2012. – Т.2, №4 (6). – С. 26–29.
- Yuzko, O.M., Yuzko, T.A., Rudenko, N.G. "Status and prospects of the use of assisted reproductive technologies in the treatment of infertility in Ukraine." *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine* 2.4 (6) (2012): 26–9.
37. Дахно, Ф.В., Камінський, В.В., Юзько О.М., та ін. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навчальний посібник для лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / За заг. ред. проф. Ф.В.Дахна, чл.-кор. НАМН України проф ред. проф. Ф.В. Дахна, проф. В.В. Камінського та проф. О.М. Юзька. – К., 2011. – 338 с.
- Dakhno, F.V., Kaminskyi, V.V., Yuzko, O.M., et al. Assisted reproductive technologies for infertility treatment. Tutorial for doctors-students of institutions (faculties) of post-graduate education. Ed. by prof. F.V. Dakhno, prof. V.V. Kaminskyi, prof. O.M. Yuzko. Kyiv (2011): 338 p.
38. Грищенко, В.И. Место и роль лапароскопии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, О.П. Липко и др. // *Международный медицинский журнал*. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 71–73.
- Grishchenko, V.I., Shcherbina, N.A., Lipko, O.P., et al. "The place and role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of gynecological diseases." *International Medical Journal* 10.2 (2004): 71–3.
39. Bouquet de Joliniere, J., Libroino, A., Dubuisson, J.B., et al. "Robotic Surgery in Gynecology." *Front Surg* 3 (2016): 26. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00026
40. Dubuisson, J.B. Laparoscopic anatomy of the female genital tract. Normal and pathological aspects. Karl Storz MediaService (2014): 74.
41. Давыдовский, И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). – М., Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – 176 с.
- Davydovskiy, I.V. The problem of causality in medicine (etiology). Moscow. State Publishing House of Medical Literature (1962): 176 p.
42. Abrao, M.S., Muzii, L., Marana, R. "Anatomical causes of female infertility and their management." *Fertil Steril* 98.2 (2012): 302–7.
43. Medrano-Urbe, F.A., Enriquez-Pérez, M.M., Reyes-Muñoz, E. "Prevalence of uterine anatomical anomalies in Mexican women with recurrent pregnancy loss (RPL)." *Gac Med Mex* 152.2 (2016): 163–6.
44. Harris-Glocker, M., McLaren, J.F. "Role of female pelvic anatomy in infertility." *Clin Anat* 26.1 (2013): 89–96. DOI: 10.1002/ca.22188
45. Allahbadia, G.N. "Oral Drugs for Unexplained Infertility." *J Obstet Gynaecol India* 66.1 (2016): 1–5. DOI: 10.1007/s13224-015-0805-7
46. Gelbaya, T.A., Potdar, N., Jeve, Y.B., Nardo, L.G. "Definition and epidemiology of unexplained infertility." *Obstet Gynecol Surv* 69.2 (2014): 109–15. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000043
47. Templeton, A.A., Penney, G.C. "The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained." *Fertil Steril* 37 (1982): 175–82.
48. Collins, J.A., Crosignani, P.G. "Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management." *Int J Gynaecol Obstet* 39 (1992): 267–75.
49. Moghissi, K.S., Wallach, E.E. "Unexplained infertility." *Fertil Steril* 39 (1983): 5–21.
50. Gudeloglu, A., Brahmabhatt, J., Parekattil, S. "Definitions and Epidemiology of Unexplained Male Infertility." In: *Unexplained Infertility: Pathophysiology, Evaluation and Treatment*. Eds: G.L. Schattman, S. Esteves, A. Agarwal. Springer Sciences (2015): 7–12.
51. Gudeloglu, A., Brahmabhatt, J.V., Parekattil, S.J. "Medical management of male infertility in the absence of a specific etiology." *Semin Reprod Med* 32.4 (2014): 313–8. DOI: 10.1055/s-0034-1375184
52. Popovich, I., Windsor, B., Jordan, V., et al. "Methodological quality of systematic reviews in subfertility: a comparison of two different approaches." *PLoS One* 7/12 (2012): e50403. DOI: 10.1371/journal.pone.0050403
53. Gleicher, N. "Cost-effective infertility care." *Hum Reprod Update* 6.2 (2000):190–9.
54. Blackwell, R.E., Team, W.M. "Hidden costs of infertility treatment in employee health benefits plans." *Am J Obstet Gynecol* 182.4 (2000): 891–5.
55. Child, T. "Optimising the management of patients with infertility." *Practitioner* 257.1759 (2013): 19–22.
56. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Optimal Evaluation of the Infertile Female." *Fertil Steril* 82 Suppl. 1 (2004): S169–72.
57. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Optimal evaluation of the infertile female." *Fertil Steril* 86.5 Suppl 1 (2006): S264–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.041
58. ESHRE Capri Workshop Group. "Economic aspects of infertility care: a challenge for researchers and clinicians." *Hum Reprod* 30.10 (2015): 2243–8. DOI: 10.1093/humrep/dev163
59. Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., et al. "The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion." *Fertil Steril* 103.6 (2015): e44–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
60. Всемирная организация здравоохранения. Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодия супружеских пар / Пер. с англ. П.А. Нерсесян. – М.: МедПресс, 1997. – 91 с.
- WHO Health Organization. World guidelines on the standardized examination and diagnosis of infertility of couples. Translate from English. R.A. Nersesyan. Moscow. MedPress (1997): 91 p.
61. Сметник, В.П., Тумилевич, Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилевич. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1995. – 224 с.
- Smetnik, V.P., Tumilovich, L.G. Non-operative gynecology: a guide for doctors. St. Petersburg. SOTIS (1995): 224 p.
62. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Clinical Guideline Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. Published by the RCOG. London (2012).
63. Чайка, В.К., Попова, М.В., Акимова, И.К., и др. Бесплодный брак: практическое руководство / Донецкий НМУ им. Максима Горького. – Донецк: Лавис, 2012. – 383 с.
- Chaika, V.K., Popova, M.V., Akimova, I.K., et al. Infertile marriage: a practical guide. Donetsk NMU named after Maxim Gorky. Donetsk. Lavis (2012): 383 p.
64. Marshburn, P.B. "Counseling and diagnostic evaluation for the infertile couple." *Obstet Gynecol Clin North Am.* 42.1 (2015): 1–14. DOI: 10.1016/j.jogc.2014.10.001
65. Запорожан, В.Н., Зелинский, А.А., Вербицкая, И.Б. Актуальные проблемы гинекологии детского возраста: метод. рекомендации для врачей-курсантов и интернов. – К.: 1999. – 30 с.
- Zaporozhan, V.N., Zelinsky, A.A., Verbitskaya, I.B. Actual problems of gynecology of childhood: method. recommendations for doctors-cadets and interns. Kyiv (1999): 30 p.
66. Бесплодный брак. Монография. Перевод с английского. Под редакцией Р. Дж. Пенперелла, Б. Хадсона, К. Вуда. – М.: Медицина, 1986. – 336 с.
- Infertile marriage. Monograph. Translation from English. Ed. by R.J. Peppereel, B. Hudson, K. Wood. Moscow. Medicine (1986): 336 p.
67. Булавенко, О.В. Недостатність лютенової фази: клініка, діагностика та лікування. Автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д. мед. н. // О.В. Булавенко. – Київ, 2008.
- Bulavenko, O.V. Insufficiency of the lutein phase: clinic, diagnosis and treatment. Thesis abstract for MD degree. Kyiv (2008).
68. Helmerhorst, F.M., van Vliet, H.A., Gornas, T., Finken, M.J. "Intrauterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples." *Obstet Gynecol Surv* 61.6 (2006): 402–14.
69. Broens, L., Gordts, S., Valkenburg, M., Puttemans, P. "Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility?" *Hum Reprod* 18.8 (2004): 1689–92.
70. Davis, A., Madhavi, K., Lee, L. "Investigating fertility problems." *BMJ* 345 (2012): e6173. DOI: 10.1136/bmj.e6173
71. Roux, C., Berdin, A., Amiot, C. "Management in medically assisted procreation of an infertile couple." *Rev Prat* 64.10 (2014): 1432.
72. Серов, В.Н., Прилепская, В.Н., Овсянникова, Т.В. Гинекологическая эндокринология. 4-е изд. – М.: МедПресс, 2013. – 528 с.
- Serov, V.N., Prilep'skaya, V.N., Ovsyanikova, T.V. Gynecological endocrinology. 4-th ed. Moscow. MedPress (2013): 528 p.
73. Кулаков, В.И., Леонов, Б.В., Кузьмичев, Л.Н., и др. Лечение женского и мужского бесплодия. – М.: МИА, 2005. – 592 с.
- Kulakov, V.I., Leonov, B.V., Kuzmichev, L.N., et al. Treatment of female and male infertility. Moscow. MIA (2005): 592 p.
74. Гинекология: национальное руководство / Под ред.: В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1088 с.
- Gynecology: national leadership. Ed. by V.I. Kulakov, I.B. Manukhin, G.M. Savelieva. Moscow. GEOTAR-Media (2011): 1088 p.
75. Belisle, S., Pierson, R.A.E. CFAS Consensus Document for the Investigation of Infertility. Montreal, Quebec. Canadian Fertility and Andrology Society (2002).
76. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth Edition. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research (2010): 287 p.
77. Leushuis, E., van der Steeg, J.W., Steures, P., et al. "Semen analysis and prediction of natural conception." *Hum Reprod* 29.7 (2014): 1360–7.
78. Гладчук, І.З. Порівняльний аналіз ефективності методів лікування жінок із синдромом полікістозних яєчників та гіперпролактинемією: ретроспективне дослідження / І.З. Гладчук, О.М. Семениута, Ю.В. Онищенко // *Здоров'я жінчини*. – 2014. – № 2. – С. 121–123.
- Gladchuk, I.Z., Semeniuta, O.M., Onishchenko, Y.V. "Comparative analysis of the effectiveness of treatment methods for women with polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: retrospective study." *Woman Health* 2 (2014): 121–3.
79. Gladchuk, I.Z., Semeniuta, O.M., Onishchenko, Y.V. "Definition of efficiency of different approaches in treatment of infertility for patients with PCOS and hyperprolactinemia." *Journal of Health Sciences* 04.01 (2014): 225–32.
80. El-Toukhy, T.A. "Unexplained subfertility: a pragmatic approach." *J Obstet Gynaecol* 22.3 (2002): 239–42.
81. Gunn, D.D., Bates, G.W. "Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review." *Fertil Steril* 19 (2016). DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.001
82. Verhulst, S.M., Cohlen, B.J., Hughes, E., Te Velde, E. "Intra-uterine insemination for unexplained subfertility." *Cochrane Database Syst Rev* 18.4 (2006): CD001838.
83. Siristatidis, C., Bhattacharya, S. "Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter?" *Hum Reprod* 22.8 (2007): 2084–7.
84. Ray, A., Shah, A., Gudi, A., Homburg, R. "Unexplained infertility: an update and review of practice." *Reprod Biomed Online* 24.6 (2012): 591–602. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.02.021
85. Altmäe, S., Stavrevs-Evers, A., Ruiz, J.R., et al. "Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility." *Fertil Steril* 94.1 (2010): 130–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.025
86. Hendershot, G.E., Mosher, W.D., Pratt, W.F. "Infertility and age: An unresolved issue." *Fam Plann Perspect* 14 (1982): 287.
87. Greil, A.L., McQuillan, J., Johnson, K., et al. "The hidden infertile: infertile women without pregnancy intent in the United States." *Fertil Steril* 93 (2010): 2080–3.
88. Conti, S.L., Eisenberg, M.L. "Paternal aging and increased risk of congenital disease, psychiatric disorders, and cancer." *Asian J Androl* (2016). DOI: 10.4103/1008-682X.175097
89. Menken, J., Trussell, J., Larsen, U. "Age and infertility." *Science* 233.4771 (1986): 1389–94.
90. The ACOG Committee on Gynecologic Practice & The Practice Committee of the ASRM. "Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589." *Obstet Gynecol* 123 (2014): 719–21.
91. The Practice Committee of the ASRM. "Aging and infertility in women." *Fertil Steril* 86 Suppl. 4 (2006): S248–52.
92. Steiner A.Z., Jukic, A.M. "Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort." *Fertil Steril* (2016). DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.028
93. Mascarenhas, M.N., Flaxman, S.R., Boerma, T., et al. "National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys." *PLoS Med* 9.12 (2012): e1001356. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
94. Swanton, A., Child, T. "Reproduction and ovarian ageing." *J Br Menopause Soc* 11.4 (2005): 126–31.
95. Rowe, T. "Fertility and a woman's age." *J Reprod Med* 51.3 (2006): 157–63.
96. Baird, D.T., Collins, J., Egoczue, J., Evers, L.H. "Fertility and ageing." *Hum Reprod Update* 11.3 (2005): 261–76.
97. ESHRE Capri Workshop Group. "A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time." *Hum Reprod* 32.8 (2017): 1–4. DOI: 10.1093/humrep/dex214
98. Hvidman, H.W., Bentzen, J.G., Thuesen, L.L., et al.; ESHRE Capri Workshop Group. "Infertile women below the age of 40 have similar anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count compared with women of the same age with no history of infertility." *Hum Reprod* (2016).
99. Jones, E.F., Forrest, J.D. "Contraceptive failure rates based on the 1988 NSFG." *Fam Plann Perspect* 24.1 (1992): 12–9.
100. Fu, H., Darroch, J.E., Haas, T., Ranjit, N. "Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth." *Fam Plann Perspect* 31.2 (1999): 56–63.
101. Curtis, K.M.; Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. "U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010." Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr59e0528a1.html>, last accessed Aug 27, 2018.
102. Killick, S.R., Leary, C., Trussell, J., Guthrie, K.A. "Sperm content of pre-ejaculatory fluid." *Hum Fertil (Camb)* 14.1 (2011): 48–52. DOI: 10.3109/14647273.2010.520798
103. Kovavisarath, E., Lorthanawanich, S., Muangsamran, P. "Presence of Sperm in Pre-Ejaculatory Fluid of Healthy Males." *J Med Assoc Thai* 99 Suppl. 2 (2016): S38–41.
104. Polis, C.B., Bradley, S.E., Bankole, A., et al. "Typical-use contraceptive failure rates in 43 countries with Demographic and Health Survey data: summary of a detailed report." *Contraception* 94.1 (2016): 11–7. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.03.011
105. Wadhwa, L., Rani, P., Bhatia, P. "Comparative Prospective Study of Hysterosalpingography and Hysteroscopy in Infertile Women." *J Hum Reprod Sci* 10.2 (2017): 73–8. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_123_16
106. Uysal, A., Alkan, G., Kurtoglu, A., et al. "Diminished ovarian reserve in women with transfusion-dependent beta-thalassemia major: Is iron gonadotoxic?" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 216 (2017): 69–73. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.038
107. Levron, J., Yerushalmi, G.M., Brengauz, M., et al. "Comparison between two protocols for thawed embryo transfer: natural cycle versus exogenous hormone replacement." *Gynecol Endocrinol* 30.7 (2014): 494–7. DOI: 10.3109/09513590.2014.900032
108. Le, Q.V., Abhari, S., Abuzeid, O.M., et al. "Modified natural cycle for embryo transfer using frozen-thawed blastocysts: A satisfactory option." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 213 (2017): 58–63. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.010
109. Park, H.J., Lee, G.H., Gong, D., et al. "The meaning of anti-Müllerian hormone levels in patients at a high risk of poor ovarian response." *Clin Exp Reprod Med* 43.3 (2016): 139–45. DOI: 10.5653/serm.2016.43.3.139
110. Hipp, H., Crawford, S., Kawwass, J.F., et al. "National trends and outcomes of autologous in vitro fertilization cycles among women ages 40 years and older." *J Assist Reprod Genet* 34.7 (2017): 885–94. DOI: 10.1007/s10815-017-0926-2
111. Tanaka, K., Chua, J., Cincotta, R., et al. "Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy): Tolerability, safety and the occurrence of pregnancy post-procedure." *J Obstet Gynaecol* (2017): 12716. DOI: 10.1111/ajo.12716
112. Ludwin, I., Ludwin, A., Wiechec, M., et al. "Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography in comparison to hysterosalpingo-contrast sonography with air/saline and to laparoscopy with dye." *Hum Reprod* 32.4 (2017): 758–69. DOI: 10.1093/humrep/dex013

113. Doshchekyn, V.V.

"Identification of intact fallopian tubes using the new non-contrast ultrasound technique 'The Mobile Hydroacoustic Window'." *J Biomedical Biosocial Anthropology* 27 (2016): 161–6.

114. Doshchekyn, V.V.

"Transvaginal MHW-sonography: new possibilities in evaluating the function of the fallopian tubes." *J Biomedical Biosocial Anthropology* 28 (2017): 175–80.

115. Ohannessian, A., Loundou, A., Gnisci, A., et al.

"Unexplained infertility: live-birth's prognostic factors to determine the ART management." *Minerva Ginecol* (2017). DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04085-0

116. Geisler, M.E., Ledwidge, M., Bermingham, M., et al.

"Intrauterine insemination – No more Mr. N.I.C.E. guy?" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 210 (2017): 342–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.016

117. Kurjak, A., Chervenak, F.A.

Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

Parphenon publishing Group (2003): 800 p.

118. Kurjak, A., ed.

Ultrasound and infertility. CRC press, Inc. (1089): 223 p.

119. Демидов, В.Н., Зыкин, Б.И.

Ультразвуковая диагностика в гинекологии. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.

Demidov, V.N., Zykin, B.I.

Ultrasound diagnosis in gynecology. Moscow. Medicine (1990): 224 p.

120. Зыкин, Б.И.

Допплерография яичников / Б.И. Зыкин., М.Н. Буланов //

Допплерография в гинекологии. – М.: Реальное время, 2000. – С. 93–98.

Zykin, B.I., Bulanov, M.N.

"Dopplerography of the ovaries." In: *Dopplerography in gynecology*. Moscow. The Real Time (2000): 93–8.

121. Зыкин, Б.И.

Стандартизация ультразвуковых исследований в гинекологии. I.

Эхографические нормативы / Б.И. Зыкин, О.В. Проскурякова, М.Н.

Буланов и др. // Эхография. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 285–288.

Zykin, B.I., Proskuryakova, O.V., Bulanov, M.N., et al.

"Standardization of ultrasound in gynecology. I. Echographic standards."

Echography 2.3 (2001): 285–8.

122. Chizen, D, Pierson, R.

"Transvaginal ultrasonography and female infertility." *Glob libr women's med*

(2010). DOI: 10.3843/GLOWM.10326

123. Collins, J., Woodward, P.

"Radiological evaluation of infertility." *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*

16 (1995): 304–16.

124. Thurmond, A.S.

"Imaging of female infertility." *Radiol Clin North Am* 41.4 (2003): 757–67.

125. Sella, T., Laufer, N.

"Introduction: Imaging in reproduction." *Fertil Steril* 105.6 (2016): 1379–80.

DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.026

126. Groszmann, Y.S., Benacerraf, B.R.

"Complete evaluation of anatomy and morphology of the infertile patient in a single visit: the modern infertility pelvic ultrasound examination." *Fertil Steril* 105.6 (2016): 1381–93. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.026

127. Harrison, R.F., Thompson, W., Bonnar, J., Eds.

Fertility and Sterility: The Proceedings of the XIth World Congress on Fertility and Sterility, Dublin, June 1983. Imprint Kluwer Academic Publishers Publication. Dordrecht, Netherlands.

128. Tscheme, G.

"Hormonal disorders, menstrual irregularities and future fertility." *Gynakol*

Geburtschilfliche Rundsch 43.3 (2003): 152–7.

129. Neill, J.D., Ed.

Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. Third Edition. St. Louis, MO.

Elsevier-Academic Press (2006).

130. Florman, H.M., Ducibella, T.

"Fertilization in mammals." In: *The Physiology of Reproduction*, Vol. 1. Ed. by

J.D. Neill. St. Louis, MO. Elsevier-Academic Press (2006): 55–112.

СУБФЕРТИЛЬНОСТЬ: ФИЛОСОФИЯ И МЕТОДОЛОГИЯ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ II

И.З. Гладчук, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ОНМедУ

В.В. Дошечкин, врач акушер-гинеколог высшей категории, главный врач центра репродуктивной медицины «Клиника Ремеди», г. Одесса

Обзорно-философская работа посвящена проблеме субфертильности. Низкая плодovitость части людей, которые находятся в пределах плодородной популяции – одна из наиболее актуальных социальных и медицинских проблем современного общества. При субфертильных состояниях обычно отсутствуют очевидные причины бесплодия. В работе рассматривается парадигма, в которой низкая плодovitость части популяции способна найти объяснение в связи с наличием различных нормальных вариантов развития органов и тканей репродуктивной системы.

Характерным для субфертильности является увеличение времени ожидания беременности. При этом беременность наступает самостоятельно, без применения хирургического лечения и методов вспомогательной репродукции. Время является основным фактором, который следует учитывать при оптимизации менеджмента пары с субфертильностью неясного генеза.

В работе представлена современная терминология, применяемая в репродуктивной медицине. Показаны проблемы методологического характера, которые могут возникать при оценке потенциала фертильности. Представлена «шкала фертильности», способная помочь в оценке фертильности и определении алгоритма ведения бесплодной пары. Описано современное состояние этиологии субфертильности и бесплодия. Обсуждается роль доказательной и причинной теорий принятия решений, которые были использованы для понимания патогенеза низкой плодovitости. Также представлен философский взгляд на проблему бесплодия неясного происхождения и намечены подходы к ее решению, основанные на диагностике анатомических и физиологических особенностей репродуктивной системы у субфертильных пациентов.

Во второй части статьи рассматриваются причинно-следственные связи, характерные для субфертильности и бесплодия, а также методы, которые позволяют лучше понять подобные связи. Обсуждается проблема неоднородности сравниваемых статистических рядов, роль внешних и внутренних факторов в развитии субфертильности и бесплодия, ряд факторов, влияющих на снижение рождаемости, обязательные условия для зачатия и место нарушений этих условий в структуре причин бесплодия, роль «очевидных» и «неочевидных» причин снижения фертильности. Автор излагает основные принципы оптимизации условий зачатия и современный взгляд на организацию менеджмента супругов с бесплодием неясного генеза. Показана особая роль трансвагинальной сонографии в изучении природы субфертильности и диагностике особенностей развития репродуктивной системы.

Ключевые слова: субфертильность, бесплодие, причины субфертильности, менеджмент субфертильности.

СУБФЕРТИЛНІСТЬ: ФІЛОСОФІЯ ТА МЕТОДОЛОГІЯ ПРОБЛЕМИ. ЧАСТИНА II

І.З. Гладчук, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства та гінекології № 1 ОНМедУ

В.В. Дошечкин, лікар акушер-гінеколог вищої категорії, головний лікар центру репродуктивної медицини «Клініка Ремеди», м. Одеса

Оглядково-философська робота присвячена проблемі субфертильності. Низька плідність частини людей, що знаходяться в межах фертильної популяції, є однією з найактуальніших соціальних та медичних проблем сучасного суспільства. Зазвичай не знаходять очевидних причин щодо зниження народжуваності в субфертильних осіб. В роботі розглядається парадигма, в якій низька існуюча плідність частини населення здатна знайти пояснення в зв'язку з наявністю різних нормальних варіантів розвитку органів і тканин репродуктивної системи.

Зазвичай у субфертильних осіб збільшується час очікування вагітності. При цьому вагітність настає самостійно, без застосування хірургічного лікування та методів допоміжної репродукції. Час є основним чинником, який слід враховувати при оптимізації менеджменту пари із субфертильністю неясного генезу.

В роботі подана сучасна термінологія, що застосовується в репродуктивній медицині. Показані проблеми методологічного характеру, що можуть виникати під час оцінки потенціалу фертильності. Представлено «шкалу фертильності», яка здатна допомогти оцінити фертильність та визначити алгоритм ведення безплідної пари. Описано сучасний погляд на етіологію субфертильності та безпліддя. Обговорюється роль доказової та причинної теорій прийняття рішень, які були використані автором для розуміння патогенезу субфертильності. Також намічені підходи до вирішення, які базуються на діагностиці анатомічних та фізіологічних особливостей репродуктивної системи в субфертильних індивідів.

У другій частині статті розглядаються причинно-наслідкові зв'язки, характерні для субфертильності та безпліддя, а також методи, які дозволяють краще зрозуміти подібні зв'язки.

Обговорюється проблема неоднорідності порівнюваних статистичних рядів, роль зовнішніх та внутрішніх чинників у розвитку субфертильності та безпліддя, низка чинників, що впливають на зниження народжуваності, обов'язкові умови для зачаття і місце порушення цих умов у структурі причин безпліддя, роль «очевидних» і «неочевидних» причин зниження фертильності. Автор викладає основні принципи оптимізації умов зачаття та сучасний погляд на організацію менеджменту подружжя з безпліддям неясного генезу. Показана особлива роль трансвагінальної сонографії в розумінні природи субфертильності та діагностиці особливостей розвитку репродуктивної системи.

Ключові слова: субфертильність, безпліддя, причини субфертильності, менеджмент субфертильності.

SUBFERTILITY: PHILOSOPHY AND METHODOLOGY OF THE PROBLEM. PART II

I.Z. Gladchuk, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department №1 of the Odesa National Medical University

V.V. Doshchekyn, obstetrician gynecologist high category, head of the clinic of reproductive medicine "Remedi", Odesa

The review-philosophical work is devoted to the problem of subfertility. The low fecundity of a part of individuals who are within the fertile population is one of the most urgent social and medical problems of modern society. Usually there are no obvious reasons for fertility decline in subfertile people. The work considers a paradigm in which the low existing fertility in a part of the population is able to find an explanation in connection with the existence of various normal variants of the development of organs and tissues of the reproductive system.

Normally the time to pregnancy in subfertile individuals is increased. Timing in general is a major factor in optimizing the management of a couple with unexplained infertility which should be taken into account in the management of infertility.

The work presents modern terminology used in reproductive medicine. The paper shows the methodological problems that can arise in the assessment of individual fertility potential. A "fertility scale" is presented that can help in assessing fertility and determining the algorithm for management of infertile couple. The modern understanding of the etiology of subfertility/infertility is shown. The role of evidential and causal decision theory used for understanding of the pathogenesis of fertility decline is discussed. Also the philosophical view on the problem of unexplained infertility and outlines approaches to its solution, which are based on the diagnosis of anatomical and physiological (physical) features of the reproductive system of subfertile individuals are presented.

Part II of the article considers the cause-effect relationships characteristic of subfertility and infertility, as well as methods that allow better understanding of such connections. The problem of heterogeneity of the compared statistical series, the role of external and internal factors in the development of subfertility or infertility is discussed. There are a number of factors explaining the decrease in human fertility due to violations of mandatory conditions for conception. The role of the "obvious" and "non-obvious" causes of infertility is presented. Also the second part of the article sets out the basic principles for optimizing the natural conception and modern approaches to managing couples with unexplained infertility. A special mission of transvaginal ultrasound in the studying the nature of female subfertility and for understanding the role of normal phenotypic variants of the reproductive system in the diagnosis of subfertility is outlined.

Keywords: subfertility, infertility, causes of subfertility, management of subfertility.