

# Аналіз ефективності застосування програми IMSI при заплідненні *in vitro*

А. О. Куценко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** проаналізувати результати програми IMSI як одного із методів ДРТ із забезпечення екстракорпорального запліднення.

**Матеріали та методи.** Основу дослідження склали 100 подружніх пар із чоловічим фактором безплідності. Пари обстежувалися і лікувалися в Інституті репродуктивної медицини (м. Київ) у 2013–2015 рр. Діагнози верифіковані, допомога надавалася у рамках стандартних клінічних протоколів. У 51 чоловіка була діагностована олігоастенозооспермія, обструктивна і необструктивна азооспермія – у 28 і 21 чоловіка відповідно.

**Результати.** Виявлено особливості за результатами циклів. При нативному – біохімічну вагітність було досягнуто практично однаково часто при олігоастенозооспермії і обструктивній азооспермії (53,0±6,9% і 53,4±9,4% відповідно), тоді як при необструктивній – у два рази рідше (28,6±9,8%). При кріоциклі різниці у результатах не простежено при обструктивній та необструктивній азооспермії, і вона була на 16% нижче у випадках олігоастенозооспермії. Біохімічна вагітність мала місце у 63 зі 100 пар (63,0±4,8%), при олігоастенозооспермії – у 37 з 51 (72,5%), обструктивній азооспермії – у 19 з 28 (67,8%), необструктивній – у 7 з 21 (33,3%). Після репродуктивних втраг (5 з 63 – 7,9%) кінцевий результат став нижче – 58,0±4,9%. При цьому кількість пологів у результаті в групі з олігоастенозооспермією склала 35 з 51 (68,6%), обструктивною і необструктивною азооспермією – 17 з 28 (60,7%) і 6 з 21 (28,6%) відповідно.

**Заключення.** Наведені дані мотивують необхідність пошуку можливості підвищення ефективності програми IMSI. Перспективним у цьому плані видається підготовка пари до її проведення, яка виходить за межі медичної, здійснюваної відповідно до протоколів. Важливим моментом слід вважати виявлення та нівелювання факторів ризику загальномедичного і соціального плану.

**Ключові слова:** чоловіча безплідність, програма IMSI, результати.

Безплідність – проблема надзвичайно актуальна на рівні держави, суспільства, сім'ї, особистості. Такий діагноз, за даними ВООЗ, має приблизно 5% людей репродуктивного віку. Доля чоловічої безплідності неухильно зростає і досягає 30–50%, понад 25% молодих чоловіків інфертильні, за даними різних авторів [3, 5, 6]. Таке положення є наслідком зростаючого впливу на репродуктивну функцію численних різноманітних шкідливих чинників навколишнього середовища, у тому числі на виробництві, у побуті, стресові ситуації та недотримання здорового способу життя. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні зазначеної патології, яке передбачає його різновиди залежно від причини, відновлення природної фертильності вкрай обмежено і можливо тільки за умов усунення етіологічного фактора [1, 2, 8]. У такій ситуації методики допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) набувають все більшого значення у вирішенні даного питання [11]. Адже їхнє застосування дозволяє реалізувати функцію дітонародження, практично абстрагуючись від причин та функціонального стану репродуктивних органів чоловіка. Основними передумовами при цьому є наявність, кількість сперматозоїдів та ступінь їхньої повноцінності [7, 10, 12]. Більше того, завдяки сучасним технологіям отримання клінічного матеріалу, обробки сперми гарантовано забезпечується відбір нормальних, функціонально активних сперматозоїдів в достатній кількості. Підвищенню прогнозу фертильності, а також досягати успіху у низці випадків, які раніше вважалися безперспективними, сприяло впровадження програми IMSI, коли для інтрацитоплазматичної ін'єкції обирається (при збільшенні ×6360) рухливий спермій із нормальною морфологічною органелою [4, 17–19]. Ця удосконалена методика ДРТ розкриває нову перспективу, особливо у разі двох та більше попередніх невдач і коли за об'єктивними результатами обстеження передбачається найгірший репродуктивний прогноз [9, 13–15]. На сьогодні немає достатньої кількості публікацій в інформаційних ресурсах щодо узагальнення застосування програми IMSI.

**Мета дослідження:** проаналізувати результати програми IMSI як одного із методів ДРТ із забезпечення екстракорпорального запліднення.

Таблиця 1

**Віковий розподіл партнерів у подружніх парах, які включені до програми IVF – IMSI у випадках чоловічого фактора безплідності**

Вік, роки	Чоловіки			Жінки		
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
До 24	13	13,0	3,4	14	14,0	3,5
20-29	16	16,0	3,7	24	24,0*	4,2
30-34	23	23,0	4,2	26	26,0	4,3
35-39	17	17,0	3,7	21	21,0	4,0
40-44	19	19,0	3,9	15	15,0	3,5
≥45	12	12,0	3,2	-	-	-
Усього	100	100,0		100	100,0	

Примітка. \* – Різниця показників:  $p < 0,05$ .

**Вихідні дані фолікулярної та оваріальної фаз після одного циклу стимуляції суперовуляції жінок із пар з чоловічою безплідністю, включених до програми IMSI, n=100**

Параметри	Види патоспермії		
	Олігоастенозооспермія, n=51	Обструктивна азооспермія, n=28	Необструктивна азооспермія, n=21
Фолікули, M±m	11,2±0,4	12,3±0,6	11,8±0,2
Отримано ооцитів, M±m	9,8±0,3	9,0±0,4	9,6±0,3
Зрілі ооцити, M±m, %, m	7,8±0,4 79,6±4,4	7,3±0,5 81,1±5,6	8,0±0,3 83,3±6,1
Незрілі ооцити, M±m, %, m	1,5±0,3 15,3±3,1	1,1±0,1 12,2±4,7	1,3±0,2 11,0±5,1
Дегенеровані ооцити, M±m, %, m	0,5±0,1 5,1±2,4	0,6±0,1 6,7±3,6	0,3±0,1 3,1±2,7

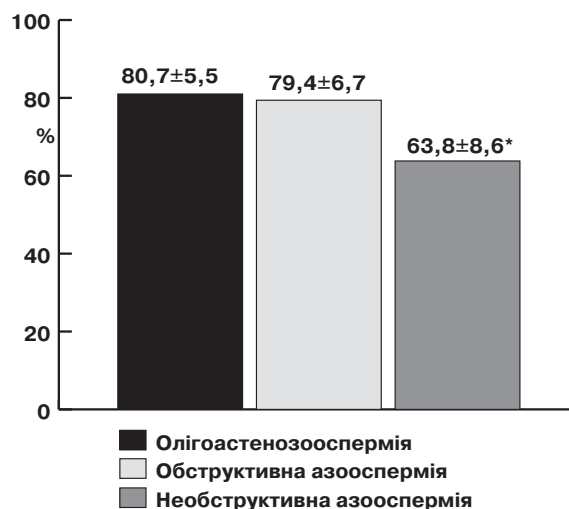
**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Основу дослідження склали 100 подружніх пар із чоловічим фактором безплідності, обстеження і лікування яких здійснено методом інтрацитоплазматичного введення морфологічно нормального сперматозоїда (IMSI) в Інституті репродуктивної медицини у 2013–2015 рр. У 51 чоловіка була діагностована олігоастенозооспермія, обструктивна і необструктивна азооспермія – у 28 і 21 чоловіка відповідно. На етапах допомоги дотримувались існуючих клінічних протоколів. Критеріями відбору були: верифіковані діагнози до проведення ДРТ; не порушені статеві і еякуляторна функції; регулярне статеве життя з певною частотою протягом останнього року і довше; відсутність у подружньої пари гострих інфекційно-запальних захворювань, онкологічної патології і, у випадку необхідності, завершення лікування супутньої патології; відсутність консервативного лікування безплідності протягом 6 міс. Зазначимо, що усі пари включені в дану програму після інших невдалих варіантів застосування ДРТ.

Віковий розподіл партнерів у подружніх парах представлено у табл. 1.

Особливість вікового складу проявилася у перевазі осіб після 30 років, а саме 31,0±4,6% були старшими за 40 років, 40,0±4,8% мали вік 30–39 років; тобто на ці категорії припало 71,0%. Лише 29,0±4,5% припадало на осіб до 30 років. Віковий склад жінок молодший, проте достовірна різниця проявилася лише серед осіб віком понад 40 років (15,0±3,5% проти 31,0±4,6% чоловіків).

За необхідності ступінь достовірності відмінностей між порівняльними сукупностями визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.



**Мал. 1. Відсоток запліднених ооцитів жінок при олігоастенозооспермії, обструктивній та необструктивній азооспермії чоловіків в програмі IMSI (\* – різниця між показниками: p<0,05)**

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Однотипний принцип підготовки практично здорових жінок безплідної пари з ізольованим чоловічим фактором зумовив у них цілком виправдану подібність відповіді на стимуляцію суперовуляції в групах, виділених за видом па-

**Основні показники ранньої стадії ембріогенезу з урахуванням виду патоспермії у чоловіків в програмі IMSI**

Параметри	Види патоспермії		
	Олігоастенозооспермія, n=51	Обструктивна азооспермія, n=28	Необструктивна азооспермія, n=21
Запліднено ооцитів, M±m	6,3±0,3*	5,8±0,1*	5,1±0,4*
Відсутність запліднення, M±m, %, m	1,5±0,3 19,3±5,5	1,5±0,2 20,6±6,7	2,9±0,5* 36,2±8,6
Дроблення зигот на 24 год, M±m, %, m	4,7±0,2 74,6±4,7	4,4±0,5 75,9±5,1	3,7±0,4 72,5±6,0
Кількість ембріонів на стадії 48 год, M±m, %, m	3,8±0,3 80,9±4,2	3,6±0,4 81,8±5,9	3,2±0,3 86,5±6,3
Відсутність дроблення, M±m, %, m	1,6±0,3 19,9±5,5	1,4±0,2 24,1±5,1	1,4±0,4 27,5±6,0
Кількість ембріонів на стадії 72 год, M±m, %, m	2,8±0,4 73,7±3,7	2,6±0,5 72,2±5,1	1,9±0,3* 59,4±7,2
Бластуляція на 120 год, M±m	2,3±0,1	1,9±0,3	1,1±0,3*

Примітка. \* – Різниця між величинами: p<0,05.

**Основні показники процедури ранньої імплантації ембріонів за програмою IMSI при нативному циклі в парах з чоловічою безплідністю з урахуванням виду патоспермії**

Параметри	Види патоспермії		
	Олігоастенозооспермія, n=51	Обструктивна азооспермія, n=28	Необструктивна азооспермія, n=21
Кількість ембріонів на 120 год	117,3	53,2	23,1
Кількість перенесених ембріонів до дня культивування	76,5	39,2	23,0
Середня кількість перенесених ембріонів на 1 ембріотрансфер	1,5±0,2	1,4±0,3	1,0±0,*
Кількість імплантацій (біохімічних вагітностей)	28	15	7

Примітка. \* – Різниця між величинами: p<0,05.

госпермії. Таке положення гарантує рівноцінні умови при визначенні ефективності програми. Викладене вище знаходить підтвердження за даними табл. 2.

Разом з тим, показник запліднення виявився достовірно більшим у випадках олігоастенозооспермії та обструктивної азооспермії (80,7±5,5% та 79,4±6,4%) порівняно із необструктивним її видом (63,8±8,6%), що продемонстровано на мал. 1.

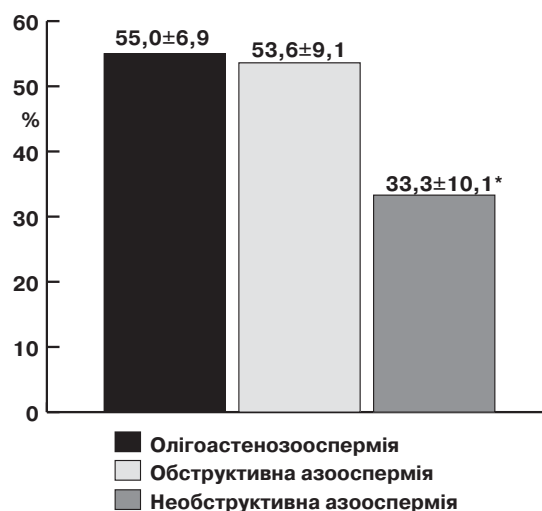
Конкретні основні показники ранньої стадії ембріогенезу при різних видах патоспермії подані в табл. 3.

Як видно з табл. 3, середня кількість запліднених ооцитів вірогідно менша при необструктивній азооспермії (5,1±0,4), ніж при олігоастенозооспермії (6,3±0,3) та обструктивній азооспермії (5,8±0,1). Відсутність запліднення мала місце в 16, 10 та 13 циклах відповідно у групах з олігоастенозооспермією, обструктивною та необструктивною азооспермією. Цей факт разом із відсутністю дроблення практично в кожному четвертому випадку став причиною їхнього виходу із програми. Відсоток дроблення зигот і отримання ембріонів на стадії 48 год був близьким в усіх групах, тоді як їхня кількість на стадії 72 год відрізнялась статистично доведеною більшістю при олігоастенозооспермії та обструктивній азооспермії порівняно із необструктивною; середня їхня кількість становила відповідно 2,8±0,4; 2,6±0,5 та 1,9±0,3. Як наслідок кількість отриманих бластуляцій на 120 год, а також кількість перенесених до дня культивування була більшою в двох перших, ніж при необструктивній азооспермії. Це наочно видно з даних табл. 4, як і те, що в середньому серед останніх перенесених ембріонів було достовірно менше.

Зазначене відбилося на частоті імплантацій. Вона відбулася у 28 із 51, у 15 із 28 та у 7 із 21 випадку відповідно; при необструктивній азооспермії результати були в 4 та 2 рази гірші. Дані представлені на мал. 2.

Далі наведемо відомості стосовно безпосередньої кількості вагітних жінок за результатами першого «свіжого» циклу (табл. 5).

Отримано підтвердження, що у подружніх пар при наявності у чоловіків олігоастенозооспермії та обструктивної азооспермії бажаний результат при IMSI досягнуто практично удвічі частіше, а саме – в 53,0±6,9% та 53,4±9,4% випадках



**Мал. 2. Відсоток біохімічної вагітності в подружніх парах з чоловічою безплідністю залежно від виду патоспермії за програмою IMSI (\* – різниця між показниками: p<0,05)**

відповідно проти 28,6±9,8% при необструктивній азооспермії. Проте саме при останньому виді патоспермії було діагностовано найменше число багатоплідної вагітності (лише у одній із 6 пар), тоді як при олігоастенозооспермії різні її варіанти спостерігались у 5 із 27 (18,5±7,4%), а при обструктивній азооспермії – у 2 із 15 пар (13,3±6,4%).

На наступному етапі, при переході на кріоцикл, були отримані дані, що відображені в табл. 6.

Пари, які пройшли цей цикл, належали до груп з наявністю у чоловіків олігоастенозооспермії та обструктивної азооспермії: 19 та 10, що становило 37,2% та 35,7% відповідно. У кожній групі на одну особу припадала однакова кількість ембріонів (1, 2). У результаті даного циклу біохімічна вагітність настала у 9 та 4 жінок відповідно по групах. Відсоток випадків статистично не відрізнявся, він

**Показники вагітності у пар із чоловічою безплідністю з урахуванням виду патоспермії за результатами першого циклу IMSI**

Показники	Види патоспермії								
	Олігоастенозооспермія, n=51			Обструктивна азооспермія, n=28			Необструктивна азооспермія, n=21		
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
Вагітність (усього в тому числі)	27	53,0	6,9	15	53,4	9,4	6	28,6	9,8*
Двійня	4	14,8	4,9	2	13,3	6,4	1	16,7	8,1
Трійня	1	3,7	2,6	0	-	-	0	-	-

Примітка. \* – Величина достовірно менша: p<0,05.

Основні показники процесу імплантації ембріонів у програмі IMSI при використанні кріоциклів

Показники	Види патоспермії		
	Олігоастенозооспермія, n=51	Обструктивна азооспермія, n=28	Необструктивна азооспермія, n=21
Кількість пар із ембріонами	19	10	0
Кількість ембріонів усього	23,0	12,0	0
Кількість ембріонів у середньому на 1 ембріотрансфер	1,2±0,2	1,2±0,1	0
Кількість імплантацій (вагітність біохімічна/клінічна)	9	4	0
Відсоток вагітностей	47,4	40,0	0

Таблиця 7

Кінцеві результати проведеної програми IMSI (n=100)

Показник	Усього	Олігоастенозооспермія, n=51	Обструктивна азооспермія, n=28	Необструктивна азооспермія, n=21
Біохімічна вагітність	63	37	19	7
Завмерла вагітність	3	1	1	1
Викидні	2	1	1	-
Репродуктивні втрати, абс. число (%)	5 (7,9)	2 (5,4)	2 (10,5)	1 (14,3)
Живонароджені, абс. число	58	35	17	6

дорівнював 47,4±11,4% та 40,0±15,5%. Варто навести дані порівняльного аналізу результатів досягнення вагітності при проведенні «свіжого» та кріоциклів серед пар, де у чоловіків була олігоастенозооспермія та обструктивна азооспермія. Виявилось, що відмінність спостерігалась лише у першій групі. Показник був на 16,0% більший при нативному циклі, а по суті, кількість жінок із біохімічною вагітністю була удвічі більшою (28 проти 15 при кріоциклі). Особливості простежити не вдалося у разі обструктивної азооспермії. В обох циклах отримано по 40% позитивних даних. У підсумку отриманих даних за проведеними обома циклами виявилось, що біохімічна вагітність мала місце у 63 зі 100 випадків (63,0±4,8%), суттєво більше їх було серед пар з олігоастенозооспермією у чоловіків (37 із 51, що становило 72,5%), у разі обструктивної азооспермії – у 19 із 28 – 67,8%; найменшим цей показник був у пар із необструктивною азооспермією – у 7 із 21 – 33,3%. Проте кінцевий результат після репродуктивних втрат (5 із 63 – 7,9%) виявився дещо нижчий, а саме – у 58,0±4,9% проти 63±4,8%; p>0,05. Детальніше вони подані в табл. 7.

За наведеною в табл. 7 інформацією видно, що бажані результати у вигляді кількості пологів і живонародження дитини утричі гірші при необструктивній, ніж обструктивній азооспермії, а при останній – удвічі порівняно з групою, де у чоловіків була олігоастенозооспермія. Цікавими та наочними є дані в розрізі загальної чисельності кожної із груп. Виявилось, що серед 51 пари, де безплідність зумовлена олігоастенозооспермією, у 68,6±4,6% випадків програма IMSI завершилась пологоми, із 28 пар з обструктивною азооспермією – у 60,7±4,8%, із 21 з необструктивною – у 28,6±4,5%.

Отже, наведені вище дані переконливо доводять, що завдяки програмі IMSI вагітність із наступним живонародженням дитини була досягнута у 58% серед загальної кількості випадків. Відсоток зростає, проте достовірно не відрізняється, у пар, чоловіки в яких мають олігоастенозооспермію та обструктивну азооспермію (68,6% та 60,7% відповідно). Але удвічі меншим показник виявився при необструктивній азооспермії (28,6%). Отримані дані мотивують пошук шляхів удосконалення, які б сприяли покращенню ефективності програми. На нашу думку, вони знаходяться, передусім, в площині ретельного відбору пар. При цьому

важливе значення має підготовка пари, яка виходить за межі суто медичної, що достатньо опрацьована та проводиться згідно з протоколом. Значущим є нівелювання факторів ризику загальнономедичного та соціального плану.

### ВИСНОВКИ

1. Виявлені особливості вікового складу подружньої пари, включеної до програми IMSI, полягають у перевазі чоловіків, які були причиною безплідності, ≥40 років (40,0±4,8%), кожен третій перебував у віці до 30 та 30 – 39 років, тоді як жінки були молодшими, проте достовірна різниця з чоловіками проявилась лише після 40 років (15,0±3,5% проти 31,0±4,6% відповідно).

2. Доведені подібні вихідні дані фолікулярної та оваріальної фаз після одного циклу стимуляції суперовуляції жінок із пари з чоловічою безплідністю.

3. Установлено, що показник запліднення виявився достовірно більший у випадках олігоастенозооспермії та обструктивної азооспермії (80,7±5,5% та 79,4±6,4% відповідно) порівняно із необструктивною (63,8±8,6%).

4. Простежено, що відсоток дроблення зигот з отриманим ембріонами на стадії 48 год не залежав від виду патоспермії, проте на стадії 72 год статистично доведена більшість їх при олігоастенозооспермії та обструктивній азооспермії порівняно з необструктивною (2,8±0,4; 2,6±0,5 та 1,9±0,3 відповідно); особливість зберігається на 120 год, коли бластуляції склали 2,3±0,1; 1,9±0,3 та 1,1±0,3 відповідно.

5. Простежено, що за результатами першого «свіжого» циклу показник біохімічної вагітності становив 50%, практично однаковим він був при олігоастенозооспермії та обструктивній азооспермії (53,0±6,9% та 53,4±9,4) і удвічі менший при необструктивній (28,6±9,8%); після кріоциклу відсоток при двох перших випадках дорівнював 47,4±11,4 та 40,0±15,5.

6. У результаті за обома циклами біохімічна вагітність мала місце у 63 зі 100 пар (63,0±4,8%), суттєво більше їх було при олігоастенозооспермії у чоловіків (у 37 із 51 – 72,5%) та обструктивній азооспермії (у 19 із 28 – 67,8%) і удвічі менше при необструктивній (33,3%); після репродуктивних втрат (7,9%) живонародження дитини відповідно відзначено у 58,0% по всій кагорті і по виду патоспермії – у 68,4±4,6%, 60,7±4,8% та 28,6±4,5% випадків відповідно.



## Анализ эффективности использования программы IMSI при оплодотворении *in vitro* А. О. Куценко

**Цель исследования:** проанализировать результаты программы IMSI как одного из методов ВРТ по обеспечению экстракорпорального оплодотворения.

**Материалы и методы.** Основу исследования составили 100 супружеских пар с мужским фактором бесплодия. Пары обследовались и лечились в Институте репродуктивной медицины (г. Киев) в 2013–2015 гг. Диагнозы верифицированы, помощь оказывалась в рамках стандартных клинических протоколов. У 51 мужчины была диагностирована олигоастенозооспермия, обструктивная и не-обструктивная азооспермия – у 28 и 21 мужчины соответственно.

**Результаты.** Выявлены особенности по результатам циклов. При нативном – биохимическая беременность достигнута практически одинаково часто при олигоастенозооспермии и обструктивной азооспермии (53,0±6,9% и 53,4±9,4% соответственно), тогда как при не-обструктивной – в два раза реже (28,6±9,8%). При криоцикле разница в результатах не прослежена при обструктивной и не-обструктивной азооспермии и была на 16% ниже в случаях олигоастенозооспермии. Биохимическая беременность имела место у 63 из 100 пар (63,0±4,8%), при олигоастенозооспермии – у 37 из 51 (72,5%), обструктивной азооспермии – у 19 из 28 (67,8%), не-обструктивной – у 7 из 21 (33,3%). После репродуктивных потерь (5 из 63 – 7,9%) конечный результат стал ниже – 58,0±4,9%. При этом количество родов в итоге в группе с олигоастенозооспермией составило 35 из 51 (68,6%), обструктивной и не-обструктивной азооспермией – 17 из 28 (60,7%) и 6 из 21 (28,6%) соответственно.

**Заключение.** Приведенные данные мотивируют необходимость поиска возможности повышения эффективности программы IMSI. Перспективным в этом плане представляется подготовка пары к ее проведению, которая выходит за грани медицинской, осуществляемой согласно протоколам. Важным моментом следует считать выявление и нивелирование факторов риска общемедицинского и социального плана.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, программа IMSI, результаты.

## The analysis of the efficiency of the program IMSI at fertilization *in vitro* A. O. Kutsenko

**The aim of the study:** to analyze the results of the program IMSI as one of the methods of VRT to ensure *in vitro* fertilization.

**Materials and methods.** The basis of the study consisted of 100 couples with male factor infertility. Pair was examined and treated at the Institute of reproductive medicine (Kiev) in 2013-2015. The Diagnosis verified, assistance was provided in the framework of standard clinical protocols. The 51 men were diagnosed oligoasthenozoospermia, obstructive and non-obstructive azoospermia - in 28 and 21 men, respectively.

**Results.** There were identified features according to the results of cycles. When native - biochemical pregnancy achieved almost equally often oligoasthenozoospermia and obstructive azoospermia (53,0±6.9% and 53,4±9,4%), whereas non-obstructive in two times less (28,6±9,8%). When critical the difference in results is not traced with obstructive and non-obstructive azoospermia and was 16% lower in cases of oligoasthenozoospermia. Biochemical pregnancies occurred in 63 of the 100 pairs (63,0±4,8%), with oligoasthenozoospermia and 37 of 51 (72.5 per cent), obstructive azoospermia – in 19 of 28 (67.8 per cent), non-obstructive – 7 of 21 (33.3 per cent). After reproductive losses (5 of 63, 7.9% as) the end result was lower – 58,0±4.9 per cent. The number of births in total in the group with oligoasthenozoospermia was 35 of 51 (68,6%), obstructive and non-obstructive azoospermia - 17 of 28 (60.7 per cent) and 6 of 21 (28.6 per cent), respectively. Conclusion. The data motivate the need of finding opportunities to improve program performance IMSI. Promising in this regard is the preparation of the pair to her conduct, which goes beyond the limits of the medical, carried out according to the protocols. An important point should be the identification and leveling of risk factors for general medicine and a social plan.

**Key words:** male infertility, the program IMSI, results.

### Сведения об авторе

Куценко Антон Олегович – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупника, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградов И.В. Современный взгляд на проблему диагностики секреторного бесплодия у мужчин / И.В. Виноградов, Р.А. Алексеев, Е.С. Дендеберов, Э.А. Пикалов // Вестник последипломного мед. образования. – 2011. – № 1. – С. 19–20.
2. Исхакова Г.М. Генетические аспекты мужского бесплодия / Г.М. Исхакова, С.М. Измайлова, А.А. Измаилов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 85.
3. Манушарова Р.А. Бесплодный брак / Р.А. Манушарова // Эффективная фармакология. – 2014. – № 9. – С. 34–39.
4. Мингболатов А.Ш. Репродуктивная функция у мужчин при аутоиммунных реакциях против сперматозоидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.40 – урология // А.Ш. Мингболатов. – М., 2011. – 21 с.
5. Тимченко О. Рівень безпліддя в областях за даними МОЗ України / О. Тимченко, О.П. Коба, О.В. Личак, Д.О. Микитенко // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 3. – С. 105–111.
6. Чалый М.Е. Мужское бесплодие / М.Е. Чалый, Н.Д. Ахведиани, Р.Р. Харчилова // Урология (приложение). – 2016. – № 1. – С. 2–16.
7. Шуляк О.В. Проблема спермаглютинації в процесі лікування чоловічої неплідності [Електронний ресурс] / О.В. Шуляк, Д.З. Воробець // Режим доступу: <http://www.ukraine.uroweb.ru>
8. Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / О.М. Юзько, Н.Я. Жилка, Н.Г. Руденко, Г.М. Альошина, Т.А. Юзько // Репродуктивна медицина. – 2012. – № 3. – С. 15–19.
9. Balaban B. Clinical outcome of intracytoplasmic injection of spermatozoa morphologically selected under high magnification: a prospective randomized study / B. Balaban, K. Yakin, C. Alatas, O. Oktem [et al] // *Reprod Biomed Online*. – 2011. – V. 22 (5). – P. 472–6.
10. Bozhedomov V.A. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies. *Journal of Reproductive / V.A. Bozhedomov, M.A. Nikolaeva, I.V. Ushakova, N.A. Lipatova [et al] // Immunology*. – 2015. – V. 112. – P. 95–101.
11. Calhaz-Jorge C. Assisted reproductive technology in Europe: results generated from European registers by ESHRE. Preliminary results / C. Calhaz-Jorge, J.A. CastillaAlcala [et al] // *Hum Reprod.: Abstracts of the 30th Annual Meeting of the ESHRE, 2014*. – P. 54–55.
12. De Vos A. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI): a critical and evidence-based review / A. De Vos, N.P. Polyzos, G. Verheyen, H. Tournaye // *Basic Clin. Androl.* – 2013. – V. 112. – P. 23:10.
13. Delaroché L. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) after repeated IVF or ICSI failures: a prospective comparative study / L. Delaroché, C. Yazbeck, C. Gout, V. Kahn [et al] // *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2013. – V. 167 (1). – P. 76–80.
14. European Association of Urology. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. 2015. – 21 p.
15. Gatimel N. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) does not improve outcome in patients with two successive IVF-ICSI failures / N. Gatimel, J. Parinaud, R.D. Leandri // *J. Assist Reprod Genet.* – 2016. – V. 33 (3). – P. 349–55.
16. Gosdłvez J. Sperm DNA fragmentation in zebrafish (*Danio rerio*) and its impact on fertility and embryo viability – Implications for fisheries and aquaculture / J. Gosdłvez, C. Lopez-Fernandez, A. Hermoso A. [et al] // *Aquaculture*. – 2014. – V. 433. – P. 173–182.
17. Kim H.J. Comparison between intracytoplasmic sperm injection and intracytoplasmic morphologically selected sperm injection in oligo-astheno-teratozoospermia patients / H.J. Kim, H.J. Yoon J.M. Jang, H.S. Oh, Y.J. Lee [et al] // *Clin. Exp Reprod Med.* – 2014. – V. 41 (1). – P. 9–14.
18. Krausz C. Genetics of male infertility: from research to clinic / C. Krausz, A.R. Escamilla, C. Chinese // *Reproduction*. – 2015. – V. 150 (5). – P. 159–174.
19. Simon L. Intracytoplasmic morphology-selected sperm injection / L. Simon, A. Wilcox, D.T. Carrell // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – V. 927. – P. 247–56.

Статья поступила в редакцию 21.06.2016