

ДОПОМІЖНІ РЕПРОДУКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТРУБНОЇ ВАГІТНОСТІ

Доц. М. М. КОЗУБ, канд. мед. наук В. М. ОЛЬХОВСЬКА

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Розглянуто шляхи підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям після хірургічного лікування трубної вагітності. Наведено дані про звичайні методи стимуляції і з використанням мелатоніну, враховуючи наявність у пацієнток оксидативного стресу, що негативно впливає на запліднення *in vitro* і подальший розвиток ембріона. Перспективним визнано застосування кріоекстракту плаценти у програмах репродуктивних технологій у пацієнток із поєднаним безпліддям після оперативного втручання з приводу трубної вагітності.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, трубна вагітність, кріоекстракти плаценти.

Згідно з даними ВООЗ, частота безпліддя в шлюбі становить 8,0–18,0%, а в Україні – 17,0–19,5% від загальної популяції сімейних пар. Причиною безплідного шлюбу в 40–50% випадків є патологія в одного з подружжя, в 25–30% – в обох, у 10–15% випадків її встановити не вдається. У жінок у 50–82% випадків діагностується поєднане безпліддя, причому трубно-перитонеальне безпліддя становить 43–60%, ендокринне – 30–40%, ендометріоз – 25% [1]. Однією з причин розвитку трубно-перитонеального безпліддя є оперативні втручання з приводу трубної вагітності, після яких воно розвивається у 17–50% пацієнток [2].

Спайковий процес після лапаротомічного лікування трубної вагітності спостерігається у 94–100% жінок, а після лапароскопічного – у 81% [3], що є причиною повторної трубної вагітності у 7–27% хворих [2].

Факторами ризику виникнення спайкоутворення, що обумовило трубну вагітність, є: попередній лапаротомний доступ, виконання міомектомії, адгезіолізу під час попереднього оперативного втручання, екстреність попередньої операції, дренажування черевної порожнини, наявність специфічних інфекцій в анамнезі, ускладнень попередніх вагітностей і пологів [4].

Етіологічними чинниками утворення спайок у післяопераційний період у пацієнток із трубною вагітністю є: екстреність оперативного втручання, наявність крові в черевній порожнині, використання карбоксиперитонеуму під час лапароскопічного втручання, механічний, хімічний, фізичний, інфекційний вплив на очеревину. Дія зазначених чинників призводить до ішемії очеревини, що сприяє зниженню місцевої фібринолітичної активності тканини (інгібування фібринолізу інгібіторами активатора плазміногену PAI1, PAI2, які утворюються при хірургічній травмі) з на-

ступною запальною реакцією та ендотеліальною дисфункцією [5].

Одним із факторів, що впливають на спайкоутворення при позаматковій вагітності, є оксидативний стрес (ОС) [6]. Вирішальну роль для результату запальних і регенеративних процесів при спайкоутворенні відіграє система локальної клітинної регуляції (цитокіни МУЛ-10, ФНО, СЕФР, які регулюють функціональну активність фібробластів, є клітинами-едгекторами під час будівництва сполучнотканинних спайок) [7].

Крім цього, розвиток спайкового процесу при трубній вагітності обумовлений активністю N-ацетилтрансферази, наявністю гіперестрогенемії, що є тригером ангиогенезу і сприяє процесам спайкоутворення [8, 9].

Застосування різних препаратів для профілактики спайкового процесу інтраопераційно й у ранній післяопераційний період без корекції цитокінового статусу та ОС у пацієнток із трубною вагітністю не забезпечує 100%-вий протиспайковий ефект, а зменшує частоту його розвитку до 31,3–40,0% та сприяє відновленню репродуктивної функції у 51,0–67,5% жінок [10–13].

У 61,3% хворих із трубною вагітністю виконується сальпінгектомія, яка у післяопераційний період призводить до порушень кровопостачання яєчника з розвитком його функціональної неповноцінності у 32,0% жінок, що може бути одним із факторів безпліддя [14, 15].

Ефективність консервативного і оперативного лікування трубно-перитонеального безпліддя у пацієнток, які перенесли трубну вагітність після запальних захворювань статевих органів, не перевищує 21–47%, тому у жінок із цією патологією часто застосовуються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), ефективність яких у них нижче, ніж у пацієнток з іншою патологією, що становить 30% [16, 17].

Низька відповідь яєчників (НВЯ) у програмах ДРТ є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини через високу частоту і тенденцію зростання у міру збільшення частки «поганих відповідачів» серед жінок пізнього репродуктивного віку з безпліддям, що спричиняє зниження ефективності програм ДРТ [18]. У літературі цей патологічний стан відомий також під назвою «бідна» відповідь яєчників. Засіданням спеціальної проблемної групи Європейського співтовариства репродукції людини та ембріології ERSHE, що відбулося в м. Болонья (Італія) у 2011 р., було створено вперше затверджене до практичного застосування єдине визначення «поганих відповідачів» (Болонські критерії):

1) пізній репродуктивний вік матері (≥ 40 років) або будь-який інший фактор ризику НВЯ (оперативні втручання на яєчниках, синдром полікістозних яєчників, перенесені запальні захворювання тощо);

2) НВЯ у попередньому циклі контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) (≤ 3 ооцити у стандартному протоколі стимуляції);

3) низький тест оваріального резерву (ОРТ) (тобто чисті астральні фолікули (ЧАФ) $< 5-7$ або антимюллерів гормон (АМГ) $< 0,5-1,1$ нг/мл).

Два з цих критеріїв дають змогу вживати термін «поганий відповідач» відносно пацієнтки. Два епізоди НВЯ після максимальної стимуляції більшість дослідників вважають достатніми для визначення «поганого відповідача» за відсутності пізнього репродуктивного віку матері або зниженого ОРТ. Прогностичні критерії, такі як пізній репродуктивний вік пацієнтки або знижені показники ОРТ, відміна в попередньому циклі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), отримання менше чотирьох ооцитів у попередньому циклі сьогодні найчастіше використовуються для оцінки ризику НВЯ [19].

З усіх діагностичних показників ЧАФ і АМГ мають кращу чутливість та специфічність для прогнозування відповіді яєчників. Тим не менш навіть ці маркери оваріального резерву в окремих випадках дають 10–20%-ву похибку в оцінці функціонального стану фолікулярного апарату. Деякі дослідники ставлять під сумнів практичну користь цих показників у клінічній практиці для прогнозування оваріальної відповіді в першому циклі ЕКЗ.

Для АМГ кращі порогові значення лежать у діапазоні від 0,5 до 1,1 нг/мл, тоді як для значення ЧАФ змінюються від менш ніж 5 до менш ніж 7. З практичної точки зору ЧАФ є найбільш широко використовуваним маркером оваріального резерву, що обумовлено доступністю ультразвукової методики. Визначення рівнів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) також може застосовуватися для оцінки стану фолікулярного апарату, але значно поступається АМГ та ЧАФ за специфічністю з точки зору прогнозування НВЯ. Використання базальних рівнів ФСГ як маркеру

НВЯ має прогностичну цінність лише при високих порогових значеннях ФСГ. Такі показники, як вік жінки, об'єм яєчників, рівні ФСГ, інгібін В значно поступаються за точністю АМГ і ЧАФ у прогнозуванні НВЯ.

Багато аспектів лікувальної тактики у жінок із НВЯ залишаються нез'ясованими. Практично єдиним методом корекції НВЯ вважається модифікація протоколів КОС. Для поліпшення яєчкової відповіді у пацієнок із низьким ОРТ пропонуються різні режими стимуляції: використання коротких протоколів, зменшення дози агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ), використання антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ант-ГнРГ) та ін. Але основним компонентом цих модифікованих протоколів є збільшення дози гонадотропіну (ГТ), тобто більш агресивна стимуляція яєчників. Результативність цих стратегій викликає певні сумніви. Частина дослідників указує на менший відсоток виведення з циклів, підвищення частоти настання вагітності після застосування модифікованих протоколів [20]. Однак єдиної думки щодо вибору протоколу КОС у пацієнок зі зниженими показниками ОРТ і високим ризиком НВЯ не існує. Деякі вчені вважають більш ефективними протоколи стимуляції с ант-ГнРГ, ніж довгий протокол з а-ГнРГ.

Фолікулярна рідина, що виробляється тека-і гранульозними клітинами, заповнює антральний фолікул (АФ). Низькі рівні АФК у фолікулярній рідині можуть бути використані для прогнозування потенційного успіху ЕКЗ. До біомаркерів дії ОС відносять 8-ізопростагландин F2 α (8-ізопростан), 8-гідроксигуанозин та 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин. Високі концентрації біомаркерів визначаються в рідинах тіла або тманих пацієнок із віковими та дегенеративними захворюваннями.

Чутливий метод визначення інтенсивності ОС – виявлення в біологічних зразках 8-ізопростана (8-ізо-простагландин F2 α , 8-ізо-PGF2 α), що є стабільною простагландин-F2-подібною субстанцією, яка формується при окисленні арахідонової кислоти в клітинній мембрані неферментативним шляхом, що була запропонована як новий індекс ОС [21].

Незважаючи на поліпшення методик ДРТ, статеві клітини і ембріони, що утворюються в процесі ЕКЗ, піддаються впливу потенційно АФК (активні форми кисню)-індукованих факторів. ОС визначається як дисбаланс між окиснювачами (АФК) та антиоксидантним захистом в організмі на користь оксидантів [22]. Розвиток ОС є однією з головних причин дефекту гамет чи порушення розвитку ембріонів. У пробірці ризик розвитку ОС більше, ніж у природних умовах, його негативний вплив може бути підсилений через відсутність фізіологічних механізмів захисту, природних антиоксидантів і наявність кількох потенційних джерел АФК. Ці джерела АФК під час процедури ЕКЗ походять ендогенно з гамет або за допомогою

екзогенних факторів навколишнього середовища [23]. В ооцитах рівні АФК, коли вони в надлишку, можуть порушити цитоскелет, змінити функцію мікротрубочок, спричинити розсіювання та хромосомні анеуплоїдії. Ці ефекти АФК значно погіршують результат ЕКЗ. Вагітність, отримана за допомогою ІКСІ (метод «введення сперматозоїда в цитоплазму ооцита»), негативно пов'язана з високим рівнем АФК у фолікулярній рідині, але позитивно – із загальним вмістом у ній антиоксидантів [24].

Відсутність заходів щодо приборкування АФК, їх ендогенних та екзогенних джерел врешті-решт призводить до розвитку ОС, який негативно впливає на ефективність репродуктивних методик і результат вагітності.

Генерації АФК, особливо під час ембріонального розвитку, пов'язані з надмірною активацією геному. Ембріони після успішного запліднення також піддаються впливу високих рівнів АФК, що знижує їх якість і призводить до ризику уповільнення і блокування раннього ембріонального розвитку [18].

Останніми роками доведено спроможність мелатоніну стимулювати продукцію антиоксидантів. Звертають на себе увагу множинні ефекти мелатоніну як потужного антиоксиданта, регулятора циркадного ритму та добових змін рухової активності і температури тіла. Експозиція до постійного світла збільшує перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) і зменшує загальну антиоксидантну та супероксиддисмутазну активність, тоді як застосування мелатоніну обумовлює зниження ліпідної пероксидази, особливо в мозку. Мелатонін виступає головним агентом синхронізації циркадних структур сну, він також діє як поглинач вільних радикалів шляхом модуляції експресії антиоксидантів і зниження проапоптотичних білків. Це потужний антиоксидант, що виділяється пінеальною залозою, він присутній у фолікулярній рідині і спермі. Мелатонін активізує первинні ферментативні антиоксиданти (СОД, каталазу, GPx). Нещодавно стало відомо, що його концентрація в преовуляторному фолікулі вище, ніж у плазмі крові. Ітрафолікулярні рівні мелатоніну мають зворотну кореляцію з 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозиним, що сприяє виживанню ооцитів [25]. Завдяки своїй властивості запобігати пошкодженню вільними радикалами мелатонін став застосовуватися як лікарський засіб у пацієток перед програмами ЕКЗ.

У кількох проспективних рандомізованих дослідженнях безплідних жінок, що проходили цикли ЕКЗ-ЕТ, безперервний пероральний прийом мелатоніну у курсі ад'ювантної терапії починаючи з попереднього менструального циклу (до стимуляції яєчників) веде до поліпшення якості ооцитів, збільшує кількість зрілих ооцитів і в результаті сприяє отриманню ембріонів високої якості [26].

Перспективним напрямком корекції ОС є застосування плацентарних тканин та кріоекстракту плаценти (КП). Органом, що забезпечує баланс

АФК та антиоксидантів в організмі людини на ранніх етапах його розвитку, є плацента. Плацентарні клітини активно продукують проапоптотичні сигнали: TNF, LT, FasL, TRAIL, TWEAK, LIGHT, ініціюють та активують апоптоз. Поглинання плацентарними макрофагами апоптотичних клітин сприяє пригніченню медіаторів запалення та індукції протизапальних цитокінів.

Забір, одержання водно-сольових екстрактів плаценти, кріоконсервування плаценти різного ступеня зрілості і КП здійснюються за методикою В. І. Грищенка і співавт. (1999). Заморожування КП до -20°C знижує її антиоксидативну активність, а до -196°C ($100^{\circ}\text{C}/\text{хв}$), навпроти, збільшує за рахунок конформаційних змін білкових антиоксидантів. Зберігання екстрактів плаценти людини при -80 і -196°C , незважаючи на часткову агрегацію білків, дає змогу не втратити їх стабілізуючу дію на мембрани еритроцитів, а також запобігти дестабілізуючому впливу, обумовленому високомолекулярними фракціями. При зберіганні КП при -20°C у ньому збільшується вміст продуктів ПОЛ, що призводить до підвищення рівня гемолізу й зменшення кислотної стійкості еритроцитів після експозиції з такими екстрактами [27].

КП людини завдяки високому вмісту в них біологічно активних речовин – білків, пептидів, РНК, ДНК, полідезоксирибонуклеотидів (PDRN), амінокислот, ферментів, мікроелементів виявляють антиоксидативну, протизапальну, тромболітичну активність, а також є стимулюючими агентами репарації тканин. Вони здатні інгібувати гідроксильні, супероксидні радикали, а також окис азоту; відновлювати тривалентне залізо й АВТС+радикал; хелатувати іони металів змінної валентності; запобігати ПОЛ. Як один із найпростіших у зберіганні і використанні кріопрепаратів КП має виражені імунокоригуючі і регенеративні властивості, вигідно відрізняючись від препаратів, що піддаються термічній обробці. Використання КП приводить до стимуляції метаболізму й посиленню мікрогемодинамічного русла в різних органах і тканинах, нормалізує антиокисну активність і активність супероксиддисмутази у сироватці крові, серці та печінці експериментальних тварин, знижує нагромадження ТБК-активних продуктів, інтенсивність спонтанного й аскорбініндукованого ПОЛ у тканинах [28, 29].

Таким чином, застосування КП у комплексі заходів профілактики виникнення післяопераційного спайкового процесу та в програмах ДРТ у пацієток із трубною вагітністю може забезпечити підвищення рівня антиоксидантів, нормалізацію їх цитокінового статусу, що сприятиме усуненню патофізіологічних чинників спайкоутворення.

Враховуючи відсутність 100%-вої ефективності корекції ОС при використанні мелатоніну, перспективним є застосування КП для його корекції в програмах ДРТ у пацієток із поєднаним безпліддям після хірургічного лікування трубною вагітністю.

Список літератури

1. *Камінський В. В.* Медико-соціальні та законодавчі аспекти медикаментозного абортів в Україні / В. В. Камінський, Н. Г. Прядко // Репродуктивна ендокринологія.— 2014.— № 3.— С. 30–35.
2. *Козуб М. Н.* Трубная беременность: этиология, патогенез, психофизиологические и хирургические аспекты ее лечения (обзор литературы) / М. Н. Козуб, Н. И. Козуб, М. Ю. Климова // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Інтермед, 2011.— С. 449–458.
3. *Bolnick A.* Postoperative Adhesions as a Consequence of Pelvic Surgery / A. Bolnick, J. Bolnick, M. P. Diamond // J. Minim. Invasive Gynecol.— 2014.— № 12.— pii: S1553-4650(14)01601-X.— doi:10.1016/j.jmig.2014.12.009. [Epub ahead of print]
4. *Дубинская Е. Д.* Тазовые, перитонеальные спайки (этиология, патогенез, диагностика, профилактика): автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук; спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е. Д. Дубинская.— М., 2012.— 34 с.
5. *Braun K. M.* The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity / K. M. Braun, M. P. Diamond // Semin. Pediatr. Surg.— 2014.— № 23 (6)— P. 336–343.— doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.06.004. [Epub 2014 Aug 23].
6. Oxidative status and serum prolidase activity in tubal ectopic pregnancy / N. Hilali, N. Aksoy, M. Vural [et al.] // J. Pak. Med. Assoc.— 2013.— № 63 (2)— P. 169–172.
7. *Pigott R.* The Adhesion Molecule / R. Pigott, Ch. Power // Facts Book.— N. Y.: Academic Press, 2011.— P. 127–129.
8. *Суліма Г. М.* Перитонеальні тазові спайки у жінок репродуктивного віку: діагностика і тактика лікування: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство та гинекологія» / Г. М. Суліма.— К., 2014.— 43 с.
9. Спаечная болезнь органов малого таза и брюшной полости / В. Л. Дронова, Е. В. Луценко, Р. С. Теслюк, М. И. Насташенко // Эндокринология.— 2014.— № 3 (17)— С. 22–28.
10. *Фаткуллин И. Ф.* Профилактика спайкообразования после лапароскопических операций при внематочной беременности / И. Ф. Фаткуллин, Ш. А. Альцев // Проблемы репродукции. Технологии XXI века в гинекологии.— М.: МедиаСфера, 2008.— С. 184.
11. *Щербина І. М.* Профілактика спайкового процесу при ендоскопічних втручаннях в гінекологічній практиці / І. М. Щербина, В. В. Лазуренко, О. В. Мерцалова // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2012.— № 1.— С. 84–86.
12. A direct comparison of seprafilm, adept, intercoat, and spraygel for adhesion prophylaxis / T. K. Rajab, M. Wallwiener, C. Planck [et al.] // J. Surg. Res.— 2010.— Vol. 15, № 161 (2)— P. 246–249.
13. *Danario M. A.* Method to prevent postoperative adhesion formation in gynecologic surgery / M. A. Danario, J. A. Rock // J. Gynecol Tech.— 2011.— Vol. 1.— P. 77–79.
14. Особенности интраовариального кровотока после операции на маточных трубах / А. Д. Соломатина, Н. В. Сикорская, О. Н. Курбатная, Л. В. Затонских // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве.— М.: Пантори, 2002.— С. 215–216.
15. *Aboud E.* Nine year survey of 138 ectopic pregnancies / E. Aboud, C. Chaliha // Arch. of Gynecol. & Obstet.— 2010.— Vol. 261, № 2.— P. 83–87.
16. *Суслікова Л. В.* Патогенез, діагностика та комплексне лікування порушень рецептивності ендометрію в жінок з трубно-перитонеальним безпліддям запального генезу: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук; спец. 14.00.01 «Акушерство та гинекологія» / Л. В. Суслікова.— Одеса, 2011.— 40 с.
17. *Юзько О. М.* Клінічно-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя / О. М. Юзько, Т. А. Юзько // Буковинський медичний вісник.— 2011.— Т. 15, № 3 (59)— С. 135–137.
18. *Щербина Н. А.* Роль овариального резерва в формировании недостаточного ответа яичников в циклах экстракорпорального оплодотворения / Н. А. Щербина, О. Г. Градиль // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та.— 2013.— Спец. вып. № 2: «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии».— М., 2013.— С. 132–135.
19. ESHRE consensus on the definition of «poor response» to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria / A. P. Ferraretti, A. La Marca, B. C. Fauser [et al.]; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition // Hum. Reprod.— 2011.— Vol. 26, № 7.— P. 1616–1624.
20. *De Vos M.* Primary ovarian insufficiency / M. De Vos, P. Devroey, B. C. Fauser // Lancet.— 2010.— Vol. 376, № 9744.— P. 911–921.
21. Cumulative live birth rate after three ovarian stimulation IVF cycles for poor ovarian responders according to the bologna criteria / H. Ke, X. Chen, Y. D. Liu [et al.] // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.— 2013.— Vol. 33, № 3.— P. 418–422.
22. *Karande V.* A rational approach to the management of low responders in IVF / V. Karande, N. Gleicher // Hum. Reprod.— 1999.— Vol. 14, № 7.— P. 1744–1749.
23. Effect of oxidative stress on male reproduction / A. Agarwal, G. Virk, C. Ong, S. S. du Plessis // World J. Men's Health.— 2014.— Vol. 32, № 1.— P. 1–17.
24. *Rizzo P.* Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective clinical trial / P. Rizzo, E. Raffone, V. Benedetto // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.— 2010.— Vol. 14, № 6.— P. 555–561.
25. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes / M. Sole, J. Santalo, M. Boada [et al.] // Hum. Reprod.— 2013.— Vol. 28, № 8.— P. 2087–2092.
26. Do poor-responder patients benefit from increasing the daily gonadotropin dose during controlled ovarian

- hyperstimulation for IVF? / J. Haas, E. Zilberberg, R. Machtinger [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.*— 2015.— Vol. 31, № 1.— P. 79–82.
27. *Прокоп'юк О. С.* Кріоконсервування плаценти та визначення механізмів її впливу на організм реципієнтів пізнього онтогенезу: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук; спец. 14.01.35 «Кріомедицина» / О. С. Прокоп'юк.— Харків, 2014.— 36 с.
28. *Зинченко А. В.* Фазовые переходы в смесях клеточных суспензий с фракциями экстрактов плаценты человека при температуре ниже 0 градусов Цельсия / А. В. Зинченко, Ю. С. Говорова, Е. Н. Боброва // *Проблемы криобиологии.*— 2011.— Т. 21, № 3.— С. 314–320.
29. Антиоксидантная активность экстрактов плаценты после низкотемпературного гипотермического хранения / С. Л. Розанова, Е. Д. Розанова, О. А. Нардид, В. Г. Карпенко // *Проблемы криобиологии.*— 2011.— Т. 21, № 3.— С. 291–292.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

М. Н. КОЗУБ, В. Н. ОЛЬХОВСКАЯ

Рассмотрены пути повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием после хирургического лечения трубной беременности. Приведены данные об обычных методиках стимуляции и с использованием мелатонина, учитывая наличие у пациенток оксидативного стресса, негативно влияющего на оплодотворение *in vitro* и дальнейшее развитие эмбриона. Перспективным признано применение криоэкстракта плаценты в программах репродуктивных технологий у пациенток с сочетанным бесплодием после оперативного вмешательства по поводу трубной беременности.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, трубная беременность, криоэкстракты плаценты.

AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNIQUES IN WOMEN WITH INFERTILITY FOLLOWING SURGERY FOR TUBAL PREGNANCY

M. M. KOZUB, V. M. OLKHOVSKA

The authors consider the efficiency of auxiliary reproductive techniques in patients with tuboperitoneal infertility after surgical treatment for tubal pregnancy. The information on usual technique of stimulation and that with melatonin, given the fact of oxidative stress in patients, which has a negative impact on *in vitro* fertilization and development of the embryo in future, is reported. A promising method is the use of cryoextracts of placenta for its correction in the programs of reproductive techniques in patients with combined (tuboperitoneal and endocrine) infertility after surgical treatment for tubal pregnancy.

Key words: auxiliary reproductive techniques, tubal pregnancy, cryoextracts of placenta.

Надійшла 06.10.2015