

4.5. Использование технологии криоконсервирования в практике ВРТ

Современные технологии криоконсервирования позволяют замораживать отдельные клетки, биологический материал (образцы овариальной и тестикулярной ткани) и эмбрионы. Криоконсервирование дает возможность отсрочить или продолжить лечение пациентки при отсутствии по каким-либо причинам ее супруга, сохранить клетки в случаях угрозы развития синдрома гиперстимуляции яичников и произвести перенос замороженных-оттаянных эмбрионов в последующих циклах. Показателем успешного криоконсервирования гамет, овариальной, тестикулярной ткани и эмбрионов является не только сохранение жизнеспособности клеток/эмбрионов в результате данной процедуры, но и сохранение их потенциала к оплодотворению или развитию. Разработаны эффективные протоколы криоконсервирования сперматозоидов, ооцитов и эмбрионов.

Интерес к замораживанию клетки ученые проявляли еще в XVIII ст., первое упоминание о заморозке сперматозоидов датировано 1776 г. Попытки криоконсервирования живых клеток и тканей были безуспешными до середины XX ст. При воздействии на клетки температуры ниже нуля цитоплазма замерзает, что приводит к дегидратации клетки и формированию внутри нее кристаллов льда. Наличие внутри клетки кристаллов вызывает механическое повреждение органелл и мембран, а обезвоживание – повреждение вследствие стремительного роста осмолярности. Высокий уровень гибели клеток отмечают при умеренно низких температурах между -15 и -60 °С, через которые клетки проходят дважды – при замораживании и оттаивании. Основной задачей в ходе криоконсервирования является уменьшение количества жидкости, содержащейся в клетке. В то же время, чрезмерная дегидратация неблагоприятна для функционирования клетки.

Толчком к развитию технологии крио-

консервирования было открытие криопротекторов. Криопротекторные вещества позволяют предупредить дегидратацию клетки и формирование кристаллов в ней, обеспечивая высокий уровень ее выживаемости.

Первые случаи наступления беременности после оплодотворения предварительно замороженными сперматозоидами датируются 1953 г. (Bunge and Sherman, 1953). Криоконсервирование эмбрионов в программе ЭКО применяют с 1982 г. (Trounson and Mohr, 1983). Первый ребенок, зачатый в программе ВРТ после переноса замороженных-оттаянных эмбрионов, родился в 1984 г. в Нидерландах, а через два года – в США. В 1985 г. был предложен простой протокол криоконсервирования с использованием сахарозы. В последующие годы протоколы криоконсервирования совершенствовались, в качестве криопротектора была предложена комбинация глицерина и сахарозы. В 80-х гг. эмбриологические лаборатории получили в свое распоряжение компьютеризированные устройства для замораживания половых клеток и эмбрионов, которые обеспечивают контроль над скоростью охлаждения при высоких и сверхвысоких скоростях охлаждения и отогрева. Обладая высокой растворимостью в воде и способностью быстро проникать в клетки, криопротекторы нового поколения (диметилсульфоксид, этиленгликоль, пропиленгликоль) заменили во многих случаях глицерин. Теоретические разработки в области криобиологии, модернизация оборудования, автоматизация процесса криоконсервирования позволили оптимизировать условия сохранения замороженных клеток и эмбрионов. В последние годы задачи в области криоконсервирования включают определение оптимальных скоростей замораживания-оттаивания половых клеток и эмбрионов, криоконсервирование эмбрионов при высоких и сверхвысоких скоростях охлаждения и оттаивания, оценку эффективности проведения биотехно-

логических операций в рамках криоконсервирования, изучение кинетики и кристаллообразования в растворах в широком диапазоне температур и скоростей изменения температуры.

В настоящее время применяют кратковременное и длительное криоконсервирование сперматозоидов. Кратковременное криоконсервирование сперматозоидов рекомендуют при незначительных отклонениях показателей спермограммы, при отсутствии возможности получить эякулят в день проведения пункции фолликулов. Более длительное криоконсервирование (более 3-5 лет) планируют перед предстоящей операцией, после которой возможно резкое снижение фертильности у мужчины. Вероятность наступления беременности при использовании замороженных-оттаянных сперматозоидов в программах ВРТ в полной мере сопоставима с аналогичным показателем при использовании нативных мужских гамет, при условии, что образец содержит соответствующее количество подвижных сперматозоидов. В зависимости от качества эякулята способность к выживанию после замораживания и оттаивания колеблется от 0 до почти 100%. Перед процедурой криоконсервирования обязательен спермиологический анализ; если его характеристики соответствуют норме, эякулят сгущают для увеличения концентрации сперматозоидов, обрабатывают и помещают в контейнер, который переносят в жидкий азот при очень низкой температуре. В таком состоянии эякулят может храниться годами, не теряя своих свойств. Выживаемость сперматозоидов в результате процедуры криоконсервирования определяется криорезистентностью. Криорезистентность зависит от функционирования плазматических мембран: их пластичности, состояния ферментных систем, способности выдерживать деформационные напряжения, особенно возникающие при фазовых переходах лед-вода (и наоборот).

В большинстве случаев при криоконсервировании используют полускоростные методы, избегая медленного заморажи-

вания. Даже без использования криопротекторов в процессе замораживания выживает достаточно большое количество сперматозоидов (до 15%).

С развитием технологии ICSI и методов извлечения сперматозоидов хирургическим путем возникла необходимость хранения небольшого количества сперматозоидов и, соответственно, максимизации способности клеток к выживанию. В 1997 г. был разработан метод, позволяющий проводить криоконсервирование малого количества сперматозоидов путем их введения посредством инъекции в бесклеточную зону пеллюцида человека, хомяка или мыши перед добавлением криопротекторного вещества (Cohen and Garrisi, 1997). Оплодотворяющая способность таких сперматозоидов аналогична способности нативных мужских половых клеток.

Использование инвазивных методов получения нативных сперматозоидов и сперматид (MESA, TESE, TESA, PESA) в программе ЭКО с ICSI является рутинной процедурой. В 1996 г. был проведен первый опыт по оплодотворению сперматозоидами, извлеченными из криоконсервированной тестикулярной ткани (Novatta et al., 1996; Podsiadly et al., 1996). В ряде случаев проводят криоконсервирование сперматозоидов, полученных из яичка/придатка яичка либо тестикулярной ткани (крио-MESA, крио-TESE). Криоконсервирование обеспечивает сохранение образцов для использования в последующих циклах без повторного микрохирургического вмешательства.

Успешное криоконсервирование ооцитов с последующим наступлением беременности было впервые осуществлено в 1986 г. (Chen, 1986). Однако в большинстве случаев уровень выживаемости ооцитов после криоконсервирования был низким в связи с морфологическими и биофизическими изменениями клетки (Al-Hasani et al., 1987; Van Uem et al., 1987). Ооциты в большей степени, чем эмбрионы, чувствительны к криоповреждению. Во время криоконсервирования ооциты подвергаются много-

численным стрессам, включая механический, термический и химический, которые могут привести к нарушению функционирования клетки и ее гибели. Длительное время методы замораживания ооцитов разной степени зрелости совершенствовались. Сложность сохранения ооцитов человека в условиях низких температур объясняется повреждением цитоскелета клетки и уплотнением зоны пеллюцида, что препятствует проникновению сперматозоида. Высока вероятность аномального расхождения хромосом, вызванного деполимеризацией микротрубочек веретена деления во время охлаждения клетки с последующим повреждением веретена деления и, соответственно, повышением частоты нерасхождения хромосом. Данные о степени и характере аномалий хромосом в различных лабораториях варьируют, тем не менее, наличие этого фактора препятствует внедрению криоконсервирования ооцитов в клиническую практику как рутинного метода.

Для криоконсервирования ооцитов используют два подхода к замораживанию: медленное замораживание и витрификацию. Медленное замораживание позволяет контролировать биофизические характеристики этого процесса (скорость замораживания и оттаивания), что сводит к минимуму негативное воздействие на клетку с минимальным формированием кристаллов льда. При витрификации (быстрое замораживание) используют высокую концентрацию криопротектора, благодаря которой повышается вязкость содержимого клетки. В ходе использования данной технологии происходит обезвоживание ооцитов в результате кратковременного воздействия концентрированного раствора криопротектора до погружения образцов непосредственно в жидкий азот.

Независимо от метода, используемого для криоконсервирования, воздействие холода на функционирование ооцита, в том числе на структуру ядерной оболочки, может нарушить его способность к нормальному развитию после оттаивания. Согласно официальным данным с 1986 г. в мире родилось более 60 детей

после криоконсервирования ооцитов, тогда как после криоконсервирования эмбрионов – около 300 тыс. В настоящее время замораживают ооциты различной степени зрелости. Потенциал к оплодотворению замороженных–оттаянных незрелых ооцитов снижен, так как после размораживания они должны пройти этап созревания до стадии мейоза II. Денудированные ооциты лучше переносят процесс заморозки по сравнению с ооцитами, которые криоконсервируют в клетках кумулюса (Fosas et al., 2003; Lucena et al., 2006). Технологию криоконсервирования зрелых ооцитов на стадии метафазы II пока нельзя по эффективности поставить в один ряд с криоконсервированием мужских гамет и эмбрионов (Cobo et al., 2001).

Все больший интерес вызывает криоконсервирование овариальной ткани, поскольку оптимизация упомянутой методики позволит восстановить естественную фертильность женщины благодаря трансплантации ткани яичника. Возможность криоконсервирования овариальной ткани особенно актуальна для пациенток, которым предстоит пройти радио- или химиотерапию. Показанием к криоконсервированию овариальной ткани также является необходимость сохранения фертильности молодых женщин, имеющих риск развития преждевременной недостаточности функции яичников.

Технология криоконсервирования позволяет замораживать не только отдельные клетки, но и эмбрионы. Криоконсервирование эмбрионов проводят по "остаточному принципу": в том случае, если после программы ЭКО или ЭКО с ICSI и переноса эмбрионов в полость матки у супружеской пары остаются "лишние" эмбрионы хорошего качества, супружеской паре предлагают их заморозить. Срок хранения эмбрионов не ограничен. Известны случаи наступления беременности и рождения ребенка после переноса оттаянных эмбрионов, хранившихся 10 лет. Ученые, работающие в области криоэмбриологии, исследуют наиболее оптимальные для сохранения в замороженном состоянии стадии раз-

вития эмбриона. Данные о результативности программ с использованием криоконсервированных зигот или эмбрионов на стадии дробления противоречивы (Kattera et al., 1999; Senn et al., 2000; Salumets et al., 2003a,б).

Владение методом кокультивирования позволяет эмбриологам не только получать эмбрионы на стадии бластоцисты, но и замораживать их.

Различают два основных метода замораживания эмбрионов – контролируемое медленное и несбалансированное криоконсервирование.

Контролируемое медленное криоконсервирование (или постепенное криоконсервирование) – наиболее распространенный метод. Эмбрионы охлаждают медленно во избежание дегидратации клеток и снижения вероятности образования крупных ледяных кристаллов внутри них. Действие криопротектора направлено на устранение из клетки воды, замерзающей в межклеточном пространстве. Значительная дегидратация клетки невозможна без повреждения эмбриона вследствие внутриклеточного осмотического давления. С целью предотвращения дегидратации используют растворы, которые не проникают внутрь эмбриона (например, сахароза). В случае медленного замораживания дегидратация происходит при сохранении равновесия клетки с замерзшим раствором. Тем не менее, при чрезмерно быстром охлаждении существует опасность повреждения эмбриона из-за межклеточной и внутриклеточной кристаллизации. Растущая же концентрация межклеточного раствора может вызвать токсическое повреждение эмбриона.

Несбалансированное криоконсервирование включает следующие методы:

- Ультрабыстрое замораживание предполагает помещение в жидкий азот эмбрионов, находящихся в растворе 3,5-4,5 М ДМСО и 0,25-0,5 М сахарозы; образуются мелкие кристаллы льда, которые менее стабильны по сравнению с большими; при медленном оттаивании возможно их объединение в большие кри-

сталлы.

- Витрификация – переход жидкости в твердое состояние, вызванный не кристаллизацией, а повышением вязкости во время охлаждения. Витрификационная жидкость состоит из смеси высококонцентрированного проникающего криопротектора (ДМСО, ацетамид, пропиленгликоль, глицерин, этиленгликоль) и непроникающего криопротектора (полиэтиленгликоль, фикола, сахароза) в буферном солевом растворе. Концентрация криопротектора настолько высока, что при стремительном охлаждении вязкость значительно увеличивается. При витрификации не только упрощается процесс охлаждения, но и исключается опасность физических и химических повреждений в результате межклеточной и внутриклеточной кристаллизации.

В большинстве протоколов криоконсервирования используют медленное замораживание и быстрое оттаивание, т. е. в протоколах медленного замораживания используют низкие концентрации криопротекторов во избежание токсичности таких агентов во время первоначального воздействия и медленного охлаждения. Более высокое содержание криопротекторов обеспечивает их менее продолжительное воздействие и быстрое замораживание. Особого внимания заслуживает вопрос о риске возникновения пороков развития у детей, родившихся после программы ЭКО или ЭКО с ICSI с применением криоконсервированных эмбрионов. У детей, родившихся после лечебных программ с применением криоконсервирования, повышение частоты врожденных пороков развития не выявлено (Wada et al., 1994; Sutcliffe et al., 1995a,б; Ludwig et al., 1999).

4.6. Результативность вспомогательных репродуктивных технологий. Перспективы развития

Эффективность применения программы ВРТ оценивают по частоте наступления беременности из расчета на число пациенток, вступивших в лечебный цикл; на число пункций фолликулов; переносов эмбрионов. Результат лечебной программы отражают следующие показатели: наличие одно- (дву- или многоплодной) беременности, течение и исход беременности (своевременные или преждевременные роды, самопроизвольный аборт, неразвивающаяся беременность), весовые и ростовые показатели новорожденных, состояние физического и умственного развития детей. Соответственно, целью программы ВРТ является не только наступление беременности, но главное – рождение здорового ребенка. Стратегия лечения бесплодия направлена на улучшение конечных результатов программы ВРТ по показателю "take home baby" (частота рождения здоровых детей), составляющему 56-78% на общее число наступивших клинических беременностей (Т.В. Золотухина и др., 2003). Следует учитывать, что определенные репродуктивные и перинатальные потери неизбежны. Супружеские пары, для которых применяют программу ВРТ, относятся к категории высокого риска невынашивания беременности в связи с наличием одного, а иногда и нескольких факторов, отягощающих течение беременности: возраст (в основном, 30-35 лет); продолжительность периода бесплодия; фактор бесплодия; реакция организма на проведение индукции суперовуляции; риск развития синдрома гиперстимуляции яичников; высокая частота развития многоплодной беременности; риск развития эктопической беременности; повышенная частота осложнений во время беременности. Основными причинами неблагоприятных перинатальных исходов являются невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, гестоз. Учитывая вышеупомянутые факторы, тактика ведения беременности после программы ВРТ включает мониторинг беременности, проведение селективной редукции числа имплантированных эмбрионов до 1-2 при многоплодии, преимплантационную и/или прена-

тальную диагностику. Такие меры позволяют существенно снизить риск невынашивания беременности до уровня, сопоставимого с общепопуляционным, и предотвратить рождение ребенка с патологией.

Поскольку количество детей, родившихся в результате применения программы ВРТ, с каждым годом увеличивается, и к настоящему времени в мире родилось более одного миллиона детей (в европейских странах 1-3% от общего числа родившихся детей), использование репродуктивных технологий требует должного внимания к возможным осложнениям (Land and Evers, 2003).

Особый интерес представляет состояние здоровья детей, зачатых в результате применения ВРТ. Большинство публикаций, появившихся с момента рождения в 1978 г. первого ребенка, зачатого с помощью ЭКО, касались технических аспектов IVF. Первые сопоставления данных о частоте врожденных пороков развития у детей, зачатых естественным путем и в результате программы ВРТ, были проведены в конце 80-х–начале 90-х гг. прошлого столетия (Lancaster, 1987; Morin et al., 1989; Tan et al., 1992). Начиная с середины 90-х гг. репродуктологи стали учитывать гинекологические и перинатальные показатели и сопоставлять их с аналогичными данными при естественном зачатии, а также принимать во внимание показатели физического и умственного развития детей. Первоначально программе ЭКО сопутствовала повышенная частота случаев многоплодной беременности, которая составляла 20-30% от всех беременностей по сравнению с 1-2% в общей популяции (Olivennes et al., 2002). Акушерские исходы многоплодной беременности характеризуются повышенной частотой преждевременных родов, рождением детей с низким весом, повышенным риском перинатальной смертности. Внедрение технологии селективной редукции многоплодной беременности, индивидуальный подход к процедуре переноса эмбрионов, а также применение при наличии показаний цитогенетических

и молекулярно-генетических методов диагностики наследственной патологии позволили существенно снизить вероятность осложнений при использовании программы ЭКО/ЭКО с ICSI.

Общая частота возникновения пороков развития у детей, родившихся после применения ВРТ, составляет 2,7%, что не превышает общепопуляционный показатель (1,7-3,6%) (В.М. Здановский и И.И. Витязева, 2000). Показатели здоровья детей, рожденных в результате программы ЭКО с ICSI с использованием криотехнологий и без них, не различаются.

Внедрение и широкое распространение технологии ICSI также привлекает внимание акушеров, неонатологов и педиатров. Однозначный вывод о связи программы ЭКО с ICSI с возникновением врожденных пороков развития у детей отсутствует (Bonduelle et al., 1996, 1999, 2003, 2005; Bowen et al., 1998; Ericson and Kallen, 2001; Hansen et al., 2002; Van Steirteghem et al., 2002). Согласно исследованию, в котором обобщены данные за последние пять лет, у детей, зачатых в программе ЭКО с ICSI, риск наличия врожденных пороков составляет 4,2% (Bonduelle et al., 2005). Хотя процент довольно низкий, его необходимо учитывать, а также информировать супружеские пары о возможном риске. Исследования ученых с использованием стандартных критериев оценки показали отсутствие различий в развитии детей, родившихся после программ ЭКО, ЭКО с ICSI, и зачатых естественным путем (Bonduelle et al., 1995; Govaerts et al., 1998; Tarlatzis and Bili, 1998; Wennerholm et al., 2000; Leslie et al., 2003; Place and Englert, 2003; Ponjaert-Kristoffersen et al., 2005).

Долгое время спорным оставался вопрос о влиянии самой манипуляции с клетками на исход лечебной программы. Среди факторов возможного воздействия манипуляции ICSI на наступление и развитие беременности называли следующие: механизмы селекции морфологически аномальных сперматозоидов в условиях *in vitro* могут быть нарушены; существует риск физического повреждения клетки при проведении микроманипуляции ICSI (например, повреждение веретена деле-

ния); изменения среды обитания для извлеченных ооцитов могут приводить к нарушению мейотического или митотического деления; присутствует риск возникновения точечной мутации в результате химического или средового воздействия *in vitro* (Simpson and Lamb, 2001). Однако благодаря усовершенствованию технологии микроманипуляций с клетками, оптимизации состава культуральных сред, усовершенствованию критериев оценки половых клеток именно технология ICSI позволяет выбирать "наилучшую" клетку для экстракорпорального оплодотворения. Немаловажную роль при этом играет мастерство и опыт эмбриологов. Согласно опыту Клиники проблем планирования семьи (Киев, Украина) и других центров, применяющих технологию ICSI, связь между непосредственным проведением технологии и риском неблагоприятного исхода отсутствует (Cederblad et al., 1996; Saunders et al., 1996; Katalinic et al., 2004).

Внимание ученых привлекает вопрос здоровья детей, рожденных после лечебной программы ЭКО с ICSI с использованием сперматозоидов и сперматид, извлеченных из различных источников (Aytoz et al., 1998; Wennerholm et al., 2000; Buffat et al., 2006). У мужчин с обструктивной азооспермией и нормальным сперматогенезом результативность программы ЭКО с ICSI варьирует, что объясняется использованием сперматозоидов с патологической подвижностью и морфологией при отсутствии половых клеток с нормальными показателями, а также их незрелых форм (TESA, MESA, PESA, TESE).

Все больше внимания уделяют генетическим факторам, лежащим в основе нарушения репродуктивной функции у женщины или мужчины и влияющим на исход лечебной программы. Поскольку в большинстве случаев ICSI применяют при азооспермии или тяжелой олигозооспермии, ученых волнует вопрос возможного генетического риска для потомства. Первые работы показали значительно сниженный уровень оплодотворения и последующего наступления беременности у супружеских пар при необструктивной азооспермии у мужчины (Palermo et al., 1999; De Croo et al., 2000; Vernaeve et al., 2003). Дальнейшее

исследование продемонстрировало, что частота анеуплоидии у эмбрионов, полученных в программе ЭКО с ICSI у супружеских пар, мужчины в которых имели обструктивную и необструктивную азооспермию, практически одинакова и довольно высока (53 и 60%, соответственно). Возраст женщин в этой группе обследованных не достигал 35 лет (Platteau et al., 2004).

Известно, что сперматозоиды мужчин с олигозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией характеризуются повышенной частотой анеуплоидии хромосом, в которой чаще всего задействованы гоносомы (Bernardini et al., 1997; Colombero et al., 1999; Vendrell et al., 1999; Martin et al., 2000; Vegetti et al., 2000; Macas et al., 2001; Tang et al., 2004; Burrello et al., 2005). В 6-37,9% случаев у таких мужчин отмечают повышенную частоту мейотических аномалий (чаще всего явление десинапсиса, что приводит к частичной или полной остановке мейоза) в сперматозоидах или сперматидях, полученных из эякулята или биоптата яичка (Egozcue et al., 2000; Rodrigo et al., 2004).

При сравнении результатов цитогенетического анализа плодов и спонтанных абортусов статистически значимые различия по частоте выявления анеуплоидии отсутствовали; различия отмечены только в распределении хромосомных аномалий (Ma et al., 2006). Аномалии гоносом имели 0,2% детей, зачатых в программе ЭКО, тогда как в группе детей, зачатых с помощью ЭКО с ICSI, этот показатель составлял 0,8-1% (Allen et al., 2006). У детей, зачатых в программе ЭКО с ICSI, наблюдают повышенный процент наличия транслокаций отцовского происхождения или возникших *de novo* (0,36% по сравнению с общепопуляционной частотой 0,07%) (Bonduelle et al., 1998). Однако следует учитывать тот факт, что с возрастом матери частота анеуплоидии в ооцитах увеличивается, что отражается на исходе лечебной программы (Ma et al., 1989, 2006; Pellestor, 1991). При изучении родительского происхождения хромосомных аномалий у плодов или абортусов установлено преобладание материнского нерасхождения хромосом, уровень которого стре-

мительно увеличивается с возрастом. Объяснением этому может быть факт выявления в 15-20% ооцитов хромосомных аномалий, тогда как среди сперматозоидов только 6,5% несут aberrации (Jacobs et al., 1989; Pellestor, 1991; Ma et al., 1994; Egozcue et al., 1997). Уточнение влияния отцовского фактора на исход программы ЭКО с ICSI требует дальнейшего исследования.

Помимо хромосомных аномалий в сперматозоидах, которые могут обуславливать нарушение сперматогенеза и влиять на исход программы ЭКО с ICSI, следует также учитывать такие генетические факторы, как делеция локуса AZF хромосомы Y и мутации в гене *CFTR*. Как известно, от 3 до 15% мужчин с тяжелой олигозооспермией и необструктивной азооспермией имеют делецию в локусе AZF (Girardi et al., 1997; Dohle et al., 2002). Нельзя исключать возможность мозаичного варианта делеции, возникшей *de novo* на постзиготической стадии (Kent-First et al., 1996).

Существует предположение о возможности возникновения аномалий у детей в результате неполного или нарушенного импринтинга. Влияние метилирования ДНК на импринтинг и регуляцию генной экспрессии интенсивно исследуют (Engel, 1993; Haaf, 2001; De Rycke et al., 2002; Gosden et al., 2003; Maher et al., 2003; Devroey and Steirteghem, 2004; Lucifero et al., 2004; Niemitz and Feinberg, 2004; Paoloni-Giacobino and Chaillet, 2004; Allen and Reardon, 2005; Boklage, 2005; Horsthemke and Ludwig, 2005; Jacob and Moley, 2005; Lidegaard et al., 2005; Ludwig et al., 2005; Maher, 2005; Seli and Sakkas, 2005; Swales and Spears, 2005; Thompson and Williams, 2005; Rodenhiser and Mann, 2006; Sun et al., 2006; Sutcliffe et al., 2006). Как известно, в ходе созревания в половых клетках происходит восстановление рисунков метилирования в соответствии с половой принадлежностью организма. После слияния гамет на преимплантационной стадии эмбрионального развития происходит деметилирование генома, в ходе дальнейших этапов развития зародыша – *de novo* метилирование ДНК соматических клеток, так называемое репрограммирование статуса метилирования генома (рис. 1.47).

- Наличие аномалий гоносом в кариотипе у мужчины
- Наличие аномалий аутосом в кариотипе у мужчины
- Наличие обструктивной азооспермии вследствие врожденного двустороннего отсутствия семявыносящего протока
- Нарушение сперматогенеза и наличие микроделеции хромосомы Y
- Другие генетические аномалии
- Наличие нормального сперматогенеза и обструктивной азооспермии
- Наличие нормального кариотипа и отсутствие генетических аномалий, но использование в программе ЭКО с ICSI сперматид
- Крипторхизм
- Нарушение сперматогенеза в результате химиотерапии
- Нарушение сперматогенеза вследствие тератогенных факторов
- Нарушение сперматогенеза неизвестной этиологии

Рис. 4.26. Факторы мужского бесплодия, требующие генетического исследования на пренатальном уровне при беременности по программе ЭКО с ICSI

Деметилирование генома возникает в примордиальных половых клетках, которые затем вступают в митотический (мужские половые клетки) или мейотический (женские половые клетки) период покоя. Реметилирование ДНК в мужских половых клетках возникает на стадии протосперматогоний, а в женских – в растущих ооцитах. Такие процедуры, как кокультивирование в условиях *in vitro* эмбрионов, незрелых мужских половых клеток, ооцитов, а также перенос ядра с эпигенетическим репрограммированием, могут влиять на дальнейшее развитие организма.

Установление генетического фактора, обуславливающего нарушение репродуктивной функции, позволяет проводить медико-генетическое консультирование супружеской пары с последующим генетическим тестированием и оценкой риска рождения ребенка с генетической патологией, а после проведения оплодотворения *in vitro* – целенаправленную преимплантаци-

онную и/или пренатальную диагностику наследственной патологии. Таким образом, нельзя исключать генетический фактор бесплодия у супружеской пары, которая проходит программу ЭКО с ICSI. Независимо от выявленной причины бесплодия необходимо помнить о генетическом факторе, поэтому в Клинике проблем планирования семьи (Киев, Украина) цитогенетический анализ обоим супругам обязателен. При выявлении хромосомных aberrаций (у одного из супругов) проведение пренатального цитогенетического исследования также обязательно. Перед началом лечебной программы проводят медико-генетическое консультирование, в ходе которого супругов информируют о возможном повышенном риске наличия хромосомных aberrаций у детей, зачатых *in vitro*, которые передались от родителей или возникли *de novo*, а также о вероятности бесплодия у сыновей мужчин с нару-

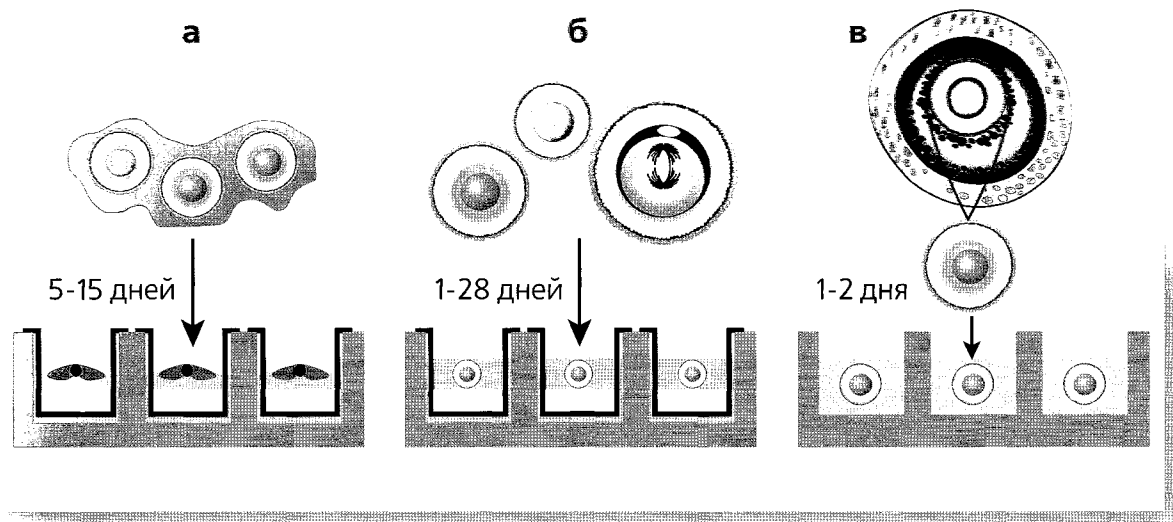


Рис. 4.27. Различные способы культивирования ооцитов и фолликулов *in vitro* в чашках Петри. Схема: культивирование овариальной ткани с примордиальными и первичными фолликулами (**а**); культивирование дозревающих преантральных фолликулов (**б**); культивирование дозревающих антральных фолликулов (**в**). Возле стрелок указано количество дней культивирования.

шением репродуктивной функции. Генетический анализ на преимплантационном и пренатальном уровнях проводят в случае выявления у отца факторов, представленных на **рис. 4.26**.

Согласно опыту Клиники проблем планирования семьи (Киев, Украина) такие меры, как клинко-генеалогическое обследование супружеской пары, проведение цитогенетического анализа обоих супругов, генетический анализ плода с последующей селективной редукцией, снижают риск угрозы прерывания беременности до уровня, сопоставимого с частотой встречаемости этого осложнения в популяции, и обеспечивают рождение здорового ребенка в срок. Следует учитывать и тот факт, что современные методы пренатальной диагностики безопасны, риск прерывания беременности составляет 0,5%, поэтому метод получения препаратов хромосом из материала ворсин хориона стал рутинным (Eisenberg and Wapner, 2002).

Современные вспомогательные репродуктивные технологии развиваются в различных направлениях, среди которых одним

из наиболее перспективных является эмбриологическое. Микроманипуляции с клетками позволяют не только преодолевать бесплодие, но и улучшать потенциал клеток и эмбрионов. Все большую актуальность приобретают неинвазивные и инвазивные способы коррекции ооцитов.

Метод созревания ооцитов *in vitro* (IVM) относится к неинвазивным способам коррекции ооцитов, который используют по показаниям в рамках лечебной программы ЭКО (**рис. 4.27**). Технология ЭКО с последующим созреванием ооцитов в условиях *in vitro* включает пункцию фолликулов с незрелыми ооцитами и последующее культивирование клеток. Процесс созревания ооцитов происходит в течение 1-2 сут. После культивирования клетки подвергают манипуляции ICSI, перенос эмбрионов выполняют согласно стандартной тактике. Применение метода IVM в программе ВРТ стало возможным после изучения процесса созревания ооцитов *in vitro* и благодаря усовершенствованию методов культивирования клеток и самих культуральных сред. Работы по исследованию созревания культивируемых ооцитов были впервые проведены в 1939 г. Спустя тридцать лет были получены данные о созревании ядра в ооцитах, культивируемых *in vitro*

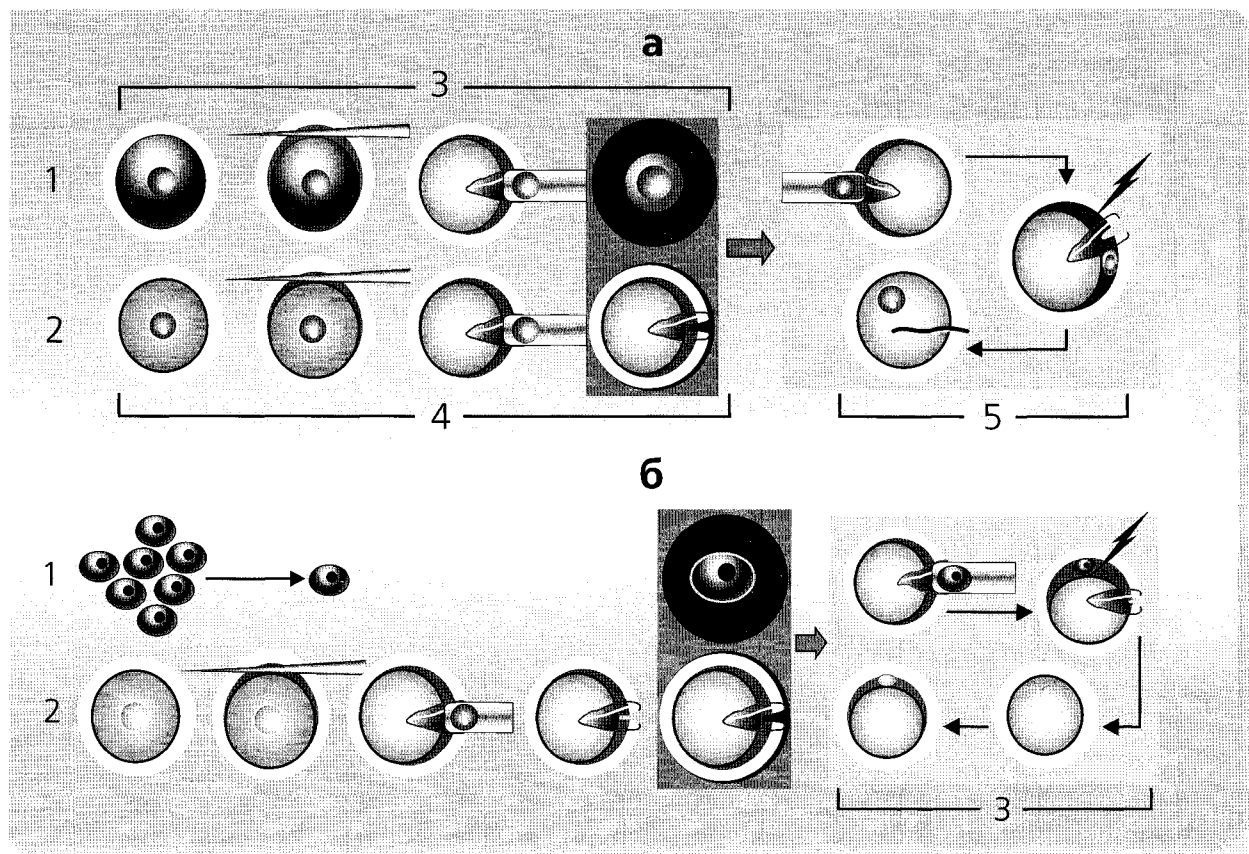


Рис. 4.28. Варианты инвазивной реконструкции ооцитов. Схема:

перенос ядра донорского ооцита в ооцит реципиента (а):

1 – ооцит донора; 2 – ооцит реципиента; 3 – забор ядра из ооцита донора;

4 – забор ядра из ооцита реципиента; 5 – процедура трансплантации ядра в энуклеированный ооцит реципиента;

перенос ядра соматической клетки в энуклеированный ооцит (б):

1 – ядра соматических клеток; 2 – процедура энуклеации ооцита;

3 – процедура трансплантации ядра в энуклеированный ооцит.

(Edwards, 1965). В 1983 г. родился первый ребенок в результате успешного использования в программе ЭКО технологии ИМ. Позже этот метод стали успешно применять для женщин с синдромом поликистозных яичников (Veeck et al., 1983; Trounson et al., 1994).

ИМ используют в следующих случаях: при повышенном риске развития синдрома гиперстимуляции яичников; в случае эндокринных заболеваний у женщин с нарушением репродуктивной функции; при синдроме поликистозных яичников; наличии медицинских противопоказаний к гормональной стимуляции. Данная технология требует дальнейшего совершенствования.

Инвазивные методы улучшения качества ооцитов, а именно, микроманипуляции с

ядром и цитоплазмой, дали толчок к развитию новой отрасли биотехнологии – клонирования. Указанное направление в области эмбриологии зародилось в конце 90-х гг. прошлого столетия, тогда как идея переноса ядра дифференцированной клетки в энуклеированный ооцит возникла еще в 1938 г. Первые попытки устранить нарушения в ооплазме были предприняты на модельных системах (Muggleton-Harris et al., 1982; Kishimoto, 1986; Levron et al., 1996). Впервые в практике ВРТ процедура донации ооплазмы – использование донорской цитоплазмы – была проведена в 1997 г. для женщины с несколькими неудачными программами ЭКО в связи с низким потенциалом ооцита и отсутствием оплодотворения (Cohen et al., 1997). С момента наступления первой беременности и рож-

дения ребенка, клетки которого содержали митохондрии родной матери и женщины-донора, родились еще 15 здоровых детей (Cohen et al., 1998).

Различают следующие методы инвазивной реконструкции ооцитов: ICSI, перенос цитоплазмы (CT), перенос ядра ооцита (GVT), перенос пронуклеусов (PNT), перенос ядра соматической клетки (SCNT) (рис. 4.28).

В клинической практике из всех перечисленных технологий используют ICSI и CT, хотя применение последней в ряде стран запрещено (например, в Великобритании и США). Остальные технологии используют исключительно в научных целях.

Опыт использования ICSI показал, что на благоприятный исход применения этой технологии влияет целый ряд факторов, в том числе потенциал ооцита к оплодотворению. Важная роль ооплазматических факторов в развитии эмбриона доказана, особенно на этапах, когда транскрипция генома эмбриона минимальна. Активация генома эмбриона происходит только на четвертый день после оплодотворения (Liu et al., 1997; Tsai et al., 2000). Содержимое ооплазмы оказывает влияние на способность ооцита к созреванию и, соответственно, на оплодотворение и деление эмбриона. В ряде случаев ооцит не активируется после введения сперматозоида в клетку, причиной тому может быть истощение содержания АТФ в клетке в результате нарушений в мтДНК или недостаточного количества митохондрий. Такой дефицит нарушает функционирование эмбриона, бластомеры подвергаются апоптозу. Митохондрии ответственны не только за продуцирование АТФ, но и за нормальную сегрегацию хромосом во время мейоза (Schon et al., 2000; Spikings et al., 2006). Соответственно, аномальное функционирование митохондрий в ооцитах женщин старшей возрастной группы играет роль в возникновении анеуплоидии, что обуславливает низкий уровень наступления беременности или невынашивание беременности в результате наличия анеуплоидии у плода (Munne et al., 1995; Spikings et al., 2006).

Для повышения потенциала ооцитов была предложена технология переноса цитоплазмы (CT), которая представляет собой процедуру введения цитоплазмы донорского ооцита (чаще всего молодых женщин) во время микроинъекции сперматозоида в ооцит (Cohen et al., 1997, 1998; Barritt et al., 2001; Hardy et al., 2002). Эту процедуру осуществляют путем электрослияния и микроинъекции (рис. 4.28). Несмотря на наличие научных аргументов в поддержку данной технологии, перед специалистами стоит целый ряд вопросов, связанных с последствиями применения метода в связи с противоречивостью полученных результатов. Так, наряду с повышением уровня имплантации эмбрионов после использования указанной технологии у эмбрионов отмечено наличие гетероплазии, последствия которой до конца не изучены (Brenner et al., 2000; St John, 2002; St John et al., 2004). Под гетероплазией понимают наличие в клетке мтДНК донора и реципиента, что приводит к двуродительскому наследованию.

Помимо донации ооплазмы, разработан целый ряд других методов инвазивной коррекции ооцитов. Среди них наиболее перспективной представляется технология переноса (трансплантации) ядра эмбриональной или соматической клетки в энуклеированную клетку (рис. 4.28).

Данное направление в биотехнологии было названо клонированием. Технология имеет большое научное и практическое значение, в первую очередь, в медицине (клеточная терапия). Различают терапевтическое и репродуктивное клонирование. Терапевтическое клонирование направлено на получение запаса эмбриональных стволовых клеток для дальнейшего лечения пораженных или поврежденных органов путем клеточной терапии. Репродуктивное клонирование осуществляют только на модельных системах. В будущем технология переноса ядра, получившая развитие на базе исследований в области клонирования, позволит решить целый ряд вопросов, связанных с бесплодием, обусловленным такими факторами, как старение ооцитов, неполноценность гамет, отсутствие или сниженный уровень имплантации. Этот инвазивный метод

улучшения качества ооцитов в перспективе может быть предложен женщинам старшей возрастной группы, пациенткам с преждевременным истощением функции яичников, со сниженным ответом яичников на гормональную стимуляцию. Возраст матери является одной из причин возникновения анеуплоидии хромосом вследствие аномального формирования веретена деления, что и приводит к нарушению имплантации эмбрионов, высокой частоте невынашивания беременности. Один из подходов коррекции таких ооцитов предполагает перенос ядра зрелого ооцита пациентки в энуклеированную цитоплазму ооцита молодого донора. Перенос ядра осуществляют на стадии зародышевого пузырька или пронуклеусов. Исследования на мышах показали восстановление целостности ооцита более чем в 90% случаев после переноса ядер в незрелые ооциты мыши-реципиента, а последующий молекулярно-цитогенетический анализ (ПГД) показал нормальный хромосомный набор во всех клетках (Takeuchi et al., 1999, 2001; Tsai et al., 2000). Ученые наблюдали высокий процент хромосомных аномалий в реконструированных ооцитах при переносе ядра взрослой самки в энуклеированный ооцит молодой особи (Cui et al., 2005). Результаты этих исследований позволяют предположить, что трансплантация ядер молодых доноров не вызывает генетических повреждений и может быть высокоэффективной процедурой для получения зрелых ооцитов с последующим их использованием в программе ЭКО с ICSI. В то же время, остается ряд вопросов, связанных с целесообразностью использования технологии переноса ядра

для человека, не установлен механизм влияния центросомы, присутствующей в реконструированных ооцитах, на дальнейший процесс оплодотворения и последующее дробление эмбриона.

PNT представляет собой аналогичную процедуру, однако перенос ядер осуществляют после оплодотворения. Риск, сопровождающий указанную процедуру, заключается в возможности разрушения зиготы.

Одним из перспективных направлений в области репродуктивного клонирования ученые выделяют искусственный гаметогенез – получение половых клеток из эмбриональных стволовых клеток. Исследования этой методики помогут не только изучить процесс гаметогенеза, но и позволят разработать новые способы лечения бесплодия.

Таким образом, альтернативные источники получения гамет – не просто научная фантастика. Технология трансплантации в будущем приобретет особое значение для лечения женщин старшей возрастной группы, а также при сниженном ответе яичников на гормональную стимуляцию. Внедрение в практику ВРТ таких технологий, как IVM, культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты, микроманипуляции с донорскими ядром и ооплазмой, требуют дальнейшего исследования для выявления их возможного влияния на развитие беременности и здоровье детей.

Литература

Аншина М.Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее // Пробл. репродукции. – 2002. – № 3. – С. 6-15.

Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. Электронно-микроскопическое изучение сперматозоидов человека // Пробл. репродукции. – 2000. – № 6. – С. 62-71.

Брагина Е.Е., Курило Л.Ф., Абдумаликов Р.А., Бочарова Е.Н., Михайлова Е.М., Гришина Е.М., Шилейко Л.В., Сорокина Т.М. Множественные дефекты ультраструктурной организации жгутика сперматозоида у пациента с абсолютной астенотератозооспермией // Пробл. репродукции. – 2004. – № 1. – С. 66-69.

Василевская С.Е., Иванов А.В., Боярский К.Ю. Классификация и морфометрические показатели жизнеспособных бластоцист // Пробл. репродукции. – 2004. – № 3. – С. 42-45.

Воробьева О.А., Филатов М.В., Леонтьева О.А., Семенова Е.В. Влияние аномальной организации хроматина сперматозоидов // Пробл. репродукции. – 1998. – № 1. – С. 14-18.

Гоголевская И.К. Преимплантационная генетическая диагностика: современное состояние и последние научные открытия // II Междунар. конгр. по преимплантационной генетике (Чикаго, 18-21 сент. 1997г.) // Пробл. репродукции. – 1999. – № 1. – С. 19-26.

Груздев В.С. Опыт с искусственным оплодотворением яиц млекопитающих // Врач. – 1897. – 42. – С. 1199-1203.

Денисенко С.В., Дарий А.С., Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э. Эффективность применения преимплантационной диагностики в практике вспомогательных репродуктивных технологий // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 171-175.

Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и

исход беременности после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции // Пробл. репродукции. – 2000. – № 3. – С. 55-56.

Золотухина Т.В., Витязева И.И., Здановский В.М., Шилова Н.В., Мельникова Л.Л. Комплексное обследование в семьях с неразвивающимися беременностями, наступившими в результате вспомогательных репродуктивных технологий: Метод. рекомендации (№51). – М., 2003. – 17 с.

Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э., Дарий А.С., Денисенко С.В. Случай преимплантационной диагностики структурной перестройки между хромосомами 2 и 5 // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы V Рос. Конгр. (24 – 26 октября 2006 г.). – М., 2006. – С. 56-57.

Леонтьева О.А., Воробьева О.А. Сравнительный анализ морфологии сперматозоидов человека // Пробл. репродукции. – 1999. – № 3. – С. 29-36.

Лівшиць Л.А., Нечипоренко М.В., Ясінська О.А., Пампуха В.М., Грищенко Н.В., Кравченко С.А., Лівшиць Г.Б., Судома І.А., Зінченко В.М. Генетичне тестування у програмах допоміжних репродуктивних технологій // Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2004. – Вип. 13, кн. 5. – С. 283-286.

Моррелл Д.М., Холмс П.В. Приготовление человеческих сперматозоидов в программах ВРТ // Пробл. репродукции. – 2002. – № 1. – С. 24-29.

Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг // Пробл. репродукции. – 2004. – №1. – С. 36-42.

Петрищев В.С., Щелочков А.М. Оценка морфологии сперматозоидов согласно строгим критериям (обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 2002. – № 3. – С. 87-91.

- Acton B.M., Jurisicova A., Jurisica I., Casper R.F.* Alterations in mitochondrial membrane potential during preimplantation stages of mouse and human embryo development // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – **10**. – P. 23–32.
- Adams J.M., Cory S.* Life-or-death decisions by the Bcl-2 protein family // *Trends Biochem. Sci.* – 2001. – **26**. – P. 61–66.
- Adamson G.D., de Mouzon J., Lancaster P., Nygren K.-G., Sullivan E., Zegers-Hochschild F.* World collaborative report on in vitro fertilization, 2000 // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85**. – P. 1586–1622.
- Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A.* Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction // *Fertil. Steril.* – 2003. – **79**. – P. 829–843.
- Al-Hasani S., Diedrich K., Van der Ven H., Reinecke A., Hartje M., Krebs D.* Cryopreservation of human oocytes // *Hum. Reprod.* – 1987. – **2**. – P. 695–700.
- Alikani M., Cohen J., Tomkin G., Garrisi G.J., Mack C., Scott R.T.* Human embryo fragmentation in vitro and its implications for pregnancy and implantation // *Fertil. Steril.* – 1999. – **71**. – P. 836–842.
- Alikani M., Calderon G., Tomkin G., Garrisi J., Kokot M., Cohen J.* Cleavage anomalies in early human embryos and survival after prolonged culture in-vitro // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 2634–2643.
- Allen C., Reardon W.* Assisted reproduction technology and defects of genomic imprinting // *BJOG* – 2005. – **112**. – P. 1589–1594.
- Allen V.M., Wilson R.D., Cheung A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGS); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC).* Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2006. – **28**. – P. 220–250.
- Ao A., Wells D., Handyside A.H., Winston R.M.L., Delhanty J.D.A.* Preimplantation genetic diagnosis of inherited cancer: familial adenomatous polyposis coli // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1998. – **15**. – P. 140–144.
- Au H.-K., Yeh T.-S., Kao S.-H., Tzeng C.-R., Hsieh R.-H.* Abnormal mitochondrial structure in human unfertilized oocytes and arrested embryos // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2005. – **1042**. – P. 177–185.
- Aytoz A., Camus M., Tournaye H., Bonduelle M., Van Steirteghem A., Devroey P.* Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome // *Fertil. Steril.* – 1998. – **70**. – P. 500–505.
- Baccetti B., Selmi M.G., Soldani P.* Morphogenesis of “decapitated” spermatozoa in a man // *J. Reprod. Fertil.* – 1984. – **70**. – P. 395–397.
- Baccetti B., Burrini A.G., Collodel G., Magnano A.R., Piomboni P., Renieri T., Sensini C.* Morphogenesis of the decapitated and decaudated sperm defect in two brothers // *Gamete Res.* – 1989. – **23**. – P. 181–188.
- Bahce M., Escudero T., Sandalinas M., Morrison L., Legator M., Munne S.* Improvements of preimplantation diagnosis of aneuploidy by using microwave hybridization, cell recycling and monocolour labelling of probes // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 849–854.
- Balakier H., MacLusky N.J., Casper R.F.* Characterization of the first cell cycle in human zygotes: implications for cryopreservation // *Fertil. Steril.* – 1993. – **59**. – P. 359–365.
- Barritt J.A., Brenner C.A., Malter H.E., Cohen J.* Rebuttal: interooplasmic transfers in humans // *Reprod. Biomed. Online.* – 2001. – **3**. – P. 47–48.
- Benchaib M., Braun V., Lornage J., Hadj S., Salle B., Lejeune H., Guerin J.F.* Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 1023–1028.
- Bernardini L., Martini E., Geraedts J.P.M.,*

- Hopman A.H.N., Lanteri S., Conte N., Capitano G.L.* Comparison of gonosomal aneuploidy in spermatozoa of normal fertile men and those with severe male factor detected by in situ hybridization // *Mol. Hum. Reprod.* – 1997. – **3**. – P. 431–438.
- Bianchi P.G., Manicardi G.C., Bizzaro D., Bianchi U., Sakkas D.* Effect of deoxyribonucleic acid protamination on fluorochrome staining and in situ nick-translation of murine and human mature spermatozoa // *Biol. Reprod.* – 1993. – **49**. – P. 1083–1088.
- Bielanska M., Tan S.L., Ao A.* Fluorescence in situ hybridization of sex chromosomes in spermatozoa and spare preimplantation embryos of a Klinefelter 46,XY/47,XXY male // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 440–444.
- Bielanska M., Tan S.L., Ao A.* Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation development in vitro: incidence, type, and relevance to embryo outcome // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 413–419.
- Boe-Hansen G.B., Fedder J., Ersboll A.K., Christensen P.* The sperm chromatin structure assay as a diagnostic tool in the human fertility clinic // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 1576–1582.
- Boklage C.E.* The epigenetic environment: secondary sex ratio depends on differential survival in embryogenesis // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 583–587.
- Bonduelle M., Legein J., Derde M.P., Buysse A., Schietecatte J., Wisanto A., Devroey P., Van Steirteghem A., Liebaers I.* Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in vitro fertilization // *Hum. Reprod.* – 1995. – **10**. – P. 3327–3331.
- Bonduelle M., Wilikens A., Buysse A., Van Assche E., Wisanto A., Devroey P., Van Steirteghem A.C., Liebaers I.* Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with ejaculated, epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**, Suppl. 4. – P. 131–159.
- Bonduelle M., Aytoz A., Van Assche E., Devroey P., Liebaers I., Van Steirteghem A.* Incidence of chromosomal aberrations in children born after assisted reproduction through intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 781–782.
- Bonduelle M., Camus M., De Vos A., Staessen C., Tournaye H., Van Assche E., Verheyen G., Devroey P., Liebaers I., Van Steirteghem A.* Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**, Suppl. 1. – P. 243–264.
- Bonduelle M., Ponjaert I., Van Steirteghem A., Derde M.-P., Devroey P., Liebaers I.* Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 342–350.
- Bonduelle M., Wennerholm U.-B., Loft A., Tarlatzis B.C., Peters C., Henriët S., Mau C., Victorin-Cederquist A., Van Steirteghem A., Balaska A., Emberson J.R., Sutcliffe A.G.* A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 413–419.
- Bowen J.R., Gibson F.L., Leslie G.I., Saunders D.M.* Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection // *Lancet.* – 1998. – **351**. – P. 1529–1534.
- Braude P., Pickering S., Flinter F., Mackie Ogilvie C.* Preimplantation genetic diagnosis // *Nat. Rev. Genet.* – 2002. – **3**. – P. 941–955.
- Brenner C.A., Barritt J.A., Willadsen S., Cohen J.* Mitochondrial DNA heteroplasmy after human ooplasmic transplantation // *Fertil. Steril.* – 2000. – **74**. – P. 573–578.
- Brinkworth M.H., Nieschlag E.* Association of cyclophosphamide-induced male-mediated, foetal abnormalities with reduced paternal germ-cell apoptosis // *Mutat. Res.* – 2000. – **447**. – P. 149–154.

- Brown J.B.* Pituitary control of ovarian function – concepts derived from gonadotrophin therapy // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 1978. – **18**. – P. 46–54.
- Buffat C., Patrat C., Merlet F., Guibert J., Epelboin S., Thiounn N., Vieillefond A., Adda-Lievin A., Lebon C., Jouannet P.* ICSI outcomes in obstructive azoospermia: influence of the origin of surgically retrieved spermatozoa and the cause of obstruction // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 1018–1024.
- Bunge R.G., Sherman J.K.* Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa // *Nature.* – 1953. – **172**. – P. 767–768.
- Burrello N., Vicari E., Calogero A.E.* Chromosome abnormalities in spermatozoa of patients with azoospermia and normal somatic karyotype // *Cytogenet. Genome Res.* – 2005. – **111**. – P. 363–365.
- Calvert M.E., Digilio L.C., Herr J.C., Coonrod S.A.* Oolemmal proteomics – identification of highly abundant heat shock proteins and molecular chaperones in the mature mouse egg and their localization on the plasma membrane // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2003. – **1**. – P. 27.
- Carrell D.T., Liu L.* Altered protamine 2 expression is uncommon in donors of known fertility, but common among men with poor fertilizing capacity, and may reflect other abnormalities of spermiogenesis // *J. Androl.* – 2001. – **22**. – P. 604–610.
- Carrera A., Gerton G.L., Moss S.B.* The major fibrous sheath polypeptide of mouse sperm: structural and functional similarities to the A-kinase anchoring proteins // *Dev. Biol.* – 1994. – **165**. – P. 272–284.
- Cederblad M., Friberg B., Ploman F., Sjoberg N.O., Stjernqvist K., Zackrisson E.* Intelligence and behaviour in children born after in vitro fertilization treatment // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**. – P. 2052–2057.
- Cha K.Y., Chung H.M., Lee D.R., Kwon H., Chung M.K., Park L.S., Choi D.H., Yoon T.K.* Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization – embryo transfer // *Fertil. Steril.* – 2005. – **83**. – P. 1461–1465.
- Charrasse S., Lorca T., Doree M., Larroque C.* The *Xenopus* XMAP215 and its human homologue TOG proteins interact with cyclin B1 to target p34cdc2 to microtubules during mitosis // *Exp. Cell. Res.* – 2000. – **254**. – P. 249–256.
- Chemes H.E., Rawe V.Y.* Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – **9**. – P. 405–428.
- Chemes H.E., Carizza C., Scarinci F., Brugo Olmedo S., Neuspiller N., Schwarsztein L.* Lack of a head in human spermatozoa from sterile patients: a syndrome associated with impaired fertilization // *Fertil. Steril.* – 1987. – **47**. – P. 310–316.
- Chemes H.E., Puigdomenech E.T., Carizza C., Brugo Olmedo S., Zanchetti F., Hermes R.* Acephalic spermatozoa and abnormal development of the head-neck attachment. A human syndrome of genetic origin // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 1811–1818.
- Chen C.* Pregnancy after human oocyte cryopreservation // *Lancet.* – 1986. – **1**. – P. 884–886.
- Chen S.U., Ho H.N., Chen H.F., Chao K.H., Lin H.R., Huang S.C., Lee T.Y., Yang Y.S.* Comparison between a two-layer discontinuous Percoll gradient and swim-up for sperm preparation on normal and abnormal semen samples // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1995. – **12**. – P. 698–703.
- Chen X., Prosser R., Simonetti S., Sadlock J., Jagiello G., Shon E.A.* Rearranged mitochondrial genomes are present in human oocytes // *Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – **57**. – P. 239–247.
- Cho C., Jung-Ha H., Willis W.D., Goulding E.H., Stein P., Xu Z., Schultz R.M., Hecht N.B., Eddy E.M.* Protamine 2 deficiency leads to sperm DNA damage and embryo death in mice // *Biol. Reprod.* – 2003. – **69**. – P. 211–217.

Ciotti P.M., Notarangelo L., Morselli-Labate A.M., Felletti V., Porcu E., Venturoli S. First polar body morphology before ICSI is not related to embryo quality or pregnancy rate // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 2334–2339.

Clouston H.J., Herbert M., Fenwick J., Murdoch A.P., Wolstenholme J. Cytogenetic analysis of human blastocysts // *Prenat. Diagn.* – 2002 – **22**. – P. 1143–1152.

Cobo A., Rubio C., Gerli S., Ruiz A., Pellicer A., Remohi J. Use of fluorescence in situ hybridization to assess the chromosomal status of embryos obtained from cryopreserved oocytes // *Fertil. Steril.* – 2001. – **75**. – P. 354–360.

Cohen J., Garrisi G.J. Micromanipulation of gametes and embryos: cryopreservation of a single human spermatozoon within an isolated zona pellucida // *Hum. Reprod. Update.* – 1997. – **3**. – P. 453.

Cohen J., Wiemer K.E. Advances in methodologies aimed at enhancing the viability of in vitro cultured human embryos // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1992. – **6**. – P. 297–311.

Cohen J., Malter H., Fehilly C., Wright G., Eisner C., Kort H., Massey J. Implantation of embryos after partial opening of oocyte zona pellucida to facilitate sperm penetration // *Lancet.* – 1988. – **2**. – P. 162.

Cohen J., Elsner C., Kort H., Malter H., Massey J., Mayer M.P., Wiemer K. Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisted hatching using micromanipulation // *Hum. Reprod.* – 1990. – **5**. – P. 7–13.

Cohen J., Alikani M., Trowbridge J., Rosenwaks Z. Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis // *Hum. Reprod.* – 1992. – **7**. – P. 685–691.

Cohen J., Scott R., Schimmel T., Levron J., Willadsen S. Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs // *Lancet.* – 1997. – **350**. – P. 186–187.

Cohen J., Scott R., Alikani M., Schimmel T., Munne S., Levron J., Wu L., Brenner C., Warner C., Willadsen S. Ooplasmic transfer in mature human oocytes // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 269–280.

Cohen J., Trounson A., Dawson K., Jones H., Hazekamp J., Nygren K.-G., Hamberger L. The early days of IVF outside the UK // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 439–459.

Cohen Y., Malcov M., Schwartz T., Mey-Raz N., Carmon A., Cohen T., Lessing J.B., Amit A., Azem F. Spindle imaging: a new marker for optimal timing of ICSI? // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 649–654.

Colombero L.T., Hariprashad J.J., Tsai M.C., Rosenwaks Z., Palermo G.D. Incidence of sperm aneuploidy in relation to semen characteristics and assisted reproductive outcome // *Fertil. Steril.* – 1999. – **72**. – P. 90–96.

Combelles C.M.H., Albertini D.F. Assessment of oocyte quality following repeated gonadotropin stimulation in the mouse // *Biol. Reprod.* – 2003. – **68**. – P. 812–821.

Combelles C.M.H., Racowsky C. Assessment and optimization of oocyte quality during assisted reproductive technology treatment // *Semin. Reprod. Med.* – 2005. – **23**. – P. 277–284.

Combelles C.M.H., Cekleniak N.A., Racowsky C., Albertini D.F. Assessment of nuclear and cytoplasmic maturation in in-vitro matured human oocytes // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 1006–1016.

Combelles C.M.H., Fissore R.A., Albertini D.F., Racowsky C. In vitro maturation of human oocytes and cumulus cells using a co-culture three-dimensional collagen gel system // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 1349–1358.

Conn C.M., Cozzi J., Harper J.C., Winston R.M.L., Delhanty J.D.A. Preimplantation genetic diagnosis for couples at high risk of Down syndrome pregnancy owing to parental translocation or mosaicism // *J. Med. Genet.* – 1999. – **36**. – P. 45–50.

Coonen E., Martini E., Dumoulin J.C.M., Hollanders-Crombach H.T.M., de Die-Smulders C., Geraedts J.P.M., Hopman A.H.N., Evers J.L.H. Preimplantation genetic diagnosis of a reciprocal translocation t(3;11)(q27.3;q24.3) in siblings // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 199–206.

Coticchio G., Sereni E., Serrao L., Mazzone S., Iadarola I., Borini A. What criteria for the definition of oocyte quality? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2004. – **1034**. – P. 132–144.

Coutelle C., Williams C., Handyside A., Hardy K., Winston R., Williamson R. Genetic analysis of DNA from single human oocytes: a model for preimplantation diagnosis of cystic fibrosis // *Br. Med. J.* – 1989. – **299**. – P. 22–24.

Craft I., Bennett V., Nicholson N. Fertilising ability of testicular spermatozoa // *Lancet.* – 1993. – **342**. – P. 864.

Cui L.-B., Huang X.-Y., Sun F.-Z. Transfer of germinal vesicle to ooplasm of young mice could not rescue ageing-associated chromosome misalignment in meiosis of oocytes from aged mice // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 1624–1631.

Cummins J.M. Mitochondrial DNA in mammalian reproduction // *Rev. Reprod.* – 1991. – **3**. – P. 172–182.

Cummins J.M. Mitochondria: potential roles in embryogenesis and nucleocytoplasmic transfer // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – **7**. – P. 217–228.

Cummins J.M., Jequier A.M., Kan R. Molecular biology of human male infertility: links with aging, mitochondrial genetics and oxidative stress? // *Mol. Reprod. Dev.* – 1994. – **37**. – P. 345–362.

Cummins J.M., Jequier A.M., Martin R., Mehmet D., Goldblatt J. Semen levels of mitochondrial DNA deletions in men attending an infertility clinic do not correlate with phenotype // *Int. J. Androl.* – 1998. – **21**. – P. 47–52.

Dean N.L., Tan S.L., Ao A. The development of preimplantation genetic diagnosis for myoton-

ic dystrophy using multiplex fluorescent polymerase chain reaction and its clinical application // *Mol. Hum. Reprod.* – 2001. – **7**. – P. 895–901.

De Croo I., Van der Elst J., Everaert K., De Sutter P., Dhont M. Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 1383–1388.

De Kretser D.M., Kerr J.B. The cytology of the testis // *The Physiology of Reproduction* / Eds E. Knobil, J. Neill. – New York: Raven Press, 1988. – P. 837–932.

De Lamirande E., Jiang H., Zini A., Kodama H., Gagnon C. Reactive oxygen species and sperm physiology // *Rev. Reprod.* – 1997. – **2**. – P. 48–54.

Delhanty J.D., Griffin D.K., Handyside A.H., Harper J., Atkinson G.H., Pieters M.H., Winston R.M. Detection of aneuploidy and chromosomal mosaicism in human embryos during preimplantation sex determination by fluorescent in situ hybridisation (FISH) // *Hum. Mol. Genet.* – 1993. – **2**. – P. 1183–1185.

De Rycke M., Liebaers I., Van Steirteghem A. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies. Risk analysis and epigenetic inheritance // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 2487–2494.

De Sutter P., Dozortsev D., Qian C., Dhont M. Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**. – P. 595–597.

De Vos A., Sermon K., Van de Velde H., Joris H., Vandervorst M., Lissens W., Mortier G., De Sutter P., Lofgren A., Van Broeckhoven C., Liebaers I., Van Steirteghem A. Pregnancy after preimplantation genetic diagnosis for Charcot–Marie–Tooth disease type 1A // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 978–984.

De Vos A., Van de Velde H., Joris H., Van Steirteghem A. In-vitro matured metaphase-I oocytes have a lower fertilization rate but similar embryo quality as mature

metaphase-II oocytes after intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 1859–1863.

Devroey P., Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI // *Hum. Reprod. Update.* – 2004. – **10**. – P. 19–28.

Devroey P., Liu J., Nagy Z., Tournaye H., Silber S.J., Van Steirteghem A.C. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.* – 1994. – **62**. – P. 639–641.

Devroey P., Liu J., Nagy Z., Goossens A., Tournaye H., Camus M., Van Steirteghem A., Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction (TESE) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in non-obstructive azoospermia // *Hum. Reprod.* – 1995. – **10**. – P. 1457–1460.

Dodson W.C., Moessner J., Miller J., Legro R.S., Gnatuk C.L. A randomized comparison of the methods of sperm preparation for intrauterine insemination // *Fertil. Steril.* – 1998. – **70**. – P. 574–575.

Dohle G.R., Halley D.J.J., Van Hemel J.O., van den Ouwel A.M.W., Pieters M.H.E.C., Weber R.F.A., Govaerts L.C.P. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 13–16.

Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B., Papp G.K., Jungwirth A., Weidner W., The EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility // *Eur. Urol.* – 2005. – **48**. – P. 703–711.

Dokras A., Sargent I.L., Ross C., Gardner R.L., Barlow D.H. Trophectoderm biopsy in human blastocysts // *Hum. Reprod.* – 1990. – **5**. – P. 821–825.

Dokras A., Sargent I.L., Barlow D.H. Human blastocyst grading: an indicator of developmental potential? // *Hum. Reprod.* – 1993. – **8**. – P. 2119–2127.

Dozortsev D.I., McGinnis K.T. An improved fix-

ation technique for fluorescence in situ hybridization for preimplantation genetic diagnosis // *Fertil. Steril.* – 2001. – **76**. – P. 186–188.

Dreesen J.C.F.M., Bras M., de Die-Smulders C., Dumoulin J.C.M., Cobben J.M., Evers J.L.H., Smeets H.J.M., Geraedts J.P.M. Preimplantation genetic diagnosis for spinal muscular atrophy // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 881–885.

Duran H.E., Morshedi M., Kruger T., Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – **8**. – P. 373–384.

Ebner T., Yaman C., Moser M., Sommergruber M., Feichtinger O., Tews G. Prognostic value of first polar body morphology on fertilization rate and embryo quality in intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 427–430.

Ebner T., Yaman C., Moser M., Sommergruber M., Polz W., Tews G. Embryo fragmentation in vitro and its impact on treatment and pregnancy outcome // *Fertil. Steril.* – 2001. – **76**. – P. 281–285.

Ebner T., Moser M., Sommergruber M., Yaman C., Pflieger U., Tews G. First polar body morphology and blastocyst formation rate in ICSI patients // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 2415–2428.

Ebner T., Moser M., Sommergruber M., Puchner M., Wiesinger R., Tews G. Developmental competence of oocytes showing increased cytoplasmic viscosity // *Hum. Reprod.* – 2003a. – **18**. – P. 1294–1298.

Ebner T., Moser M., Sommergruber M., Tews G. Selection based on morphological assessment of oocytes and embryos at different stages of preimplantation development: a review // *Hum. Reprod. Update.* – 2003b. – **9**. – P. 251–262.

Ebner T., Moser M., Tews G. Possible applications of a non-contact 1.48 μm wavelength diode laser in assisted reproduction technologies // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 425–435.

- Eddy E.M., Toshimori K., O'Brien D.A.* Fibrous sheath of mammalian spermatozoa // *Microsc. Res. Tech.* – 2003. – **61**. – P. 103–115.
- Edwards R.G.* Maturation in vitro of human ovarian oocytes // *Lancet.* – 1965. – **2**. – P. 926–929.
- Egozcue J., Blanco J., Vidal F.* Chromosome studies in human sperm nuclei using fluorescence in situ hybridization (FISH) // *Hum. Reprod. Update.* – 1997. – **3**. – P. 441–452.
- Egozcue S., Vendrell J.M., Garcia F., Veiga A., Aran B., Barri P.N., Egozcue J.* Increased incidence of meiotic anomalies in oligoasthenozoospermic males preselected for intracytoplasmic sperm injection // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2000. – **17**. – P. 307–309.
- Eisenberg B., Wapner R.J.* Clinical procedures in prenatal diagnosis // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2002. – **16**. – P. 611–627.
- Emery B.R., Thorp C., Malo J.W., Carrell D.T.* Pregnancy from intracytoplasmic sperm injection of a sperm head and detached tail // *Fertil. Steril.* – 2004. – **81**. – P. 686–688.
- Engel E.* Uniparental disomy revisited: the first twelve years // *Am. J. Med. Genet.* – 1993. – **46**. – P. 670–674.
- Engle E.T.* Über die Zyklus Induktion exogener gonadotropinen (PMS und HCG) // *Arch. Gynaek.* – 1938. – **166**. – P. 131–138.
- Ericson A., Kallen B.* Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 504–509.
- Escudero T., Abdelhadi I., Sandalinas M., Munne S.* Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations // *Fertil. Steril.* – 2003. – **79**, Suppl. 3. – P. 1528–1534.
- ESHRE Task Force on Ethics and Law 10:* Surrogacy // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 2705–2707.
- Esterhuizen A.D., Franken D.R., Lourens J.G.H., Prinsloo E., van Rooyen L.H.* Sperm chromatin packaging as an indicator of in-vitro fertilization rates // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 657–661.
- Evenson D., Jost L.* Sperm chromatin structure assay is useful for fertility assessment // *Methods Cell. Sci.* – 2000. – **22**. – P. 169–189.
- Evenson D.P., Jost L.K., Marshall D., Zinaman M.J., Clegg E., Purvis K., de Angelis P., Claussen O.P.* Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 1039–1049.
- Fallon L., Harton G.L., Sisson M.E., Rodriguez E., Field L.K., Fugger E.F., Geltinger M., Sun Y., Dorfmann A., Schoener C., Bick D., Schulman J., Levinson G., Black S.H.* Preimplantation genetic diagnosis for spinal muscular atrophy type I // *Neurology.* – 1999. – **53**. – P. 1087–1090.
- Fenwick J., Platteau P., Murdoch A.P., Herbert M.* Time from insemination to first cleavage predicts developmental competence of human preimplantation embryos in vitro // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 407–412.
- Fernandez J.L., Muriel L., Goyanes V., Segrelles E., Gosalvez J., Enciso M., LaFromboise M., De Jonge C.* Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test // *Fertil. Steril.* – 2005. – **84**. – P. 833–842.
- Fevold H.L.* Synergism of follicle-stimulating and luteinizing hormones in producing oestrogen secretion // *Endocrinology.* – 1941. – **28**. – P. 33–36.
- Findlay I., Ray P., Quirke P., Rutherford A., Lilford R.* Allelic drop-out and preferential amplification in single cells and human blastomeres: implications for preimplantation diagnosis of sex and cystic fibrosis // *Hum. Reprod.* – 1995. – **10**. – P. 1609–1618.
- Findlay I., Matthews P., Toth T., Quirke P., Papp Z.* Same day diagnosis of Down's syn-

drome and sex in single cells using multiplex fluorescent PCR // *Mol. Pathol.* – 1998. – **51**. – P. 164–167.

Fishel S., Green S., Bishop M., Thornton S., Hunter A., Fleming S., Al-Hassan S. Pregnancy after intracytoplasmic injection of spermatid // *Lancet.* – 1995a. – **345**. – P. 1641–1642.

Fishel S., Lisi F., Rinaldi L., Green S., Hunter A., Dowell K., Thornton S. Systemic examination of immobilizing spermatozoa before intracytoplasmic sperm injection in the human // *Hum. Reprod.* – 1995b. – **10**. – P. 497–500.

Fosas N., Marina F., Torres P.J., Jove I., Martin P., Perez N., Arnedo B., Marina S. The births of five Spanish babies from cryopreserved donated oocytes // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 1417–1421.

Fulka H. Distribution of mitochondria in reconstructed mouse oocytes // *Reproduction.* – 2004. – **127**. – P. 195–200.

Gamiz P., Rubio C., de los Santos M.J., Mercader A., Simon C., Remohi J., Pellicer A. The effect of pronuclear morphology on early development and chromosomal abnormalities in cleavage-stage embryos // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 2413–2419.

Gandini L., Lombardo F., Paoli D., Caruso F., Eleuteri P., Leter G., Ciriminna R., Culasso F., Dondero F., Lenzi A., Spano M. Full-term pregnancies achieved with ICSI despite high levels of sperm chromatin damage // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 1409–1417.

Gardner D.K., Lane M., Calderon I., Leeton J. Environment of preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells // *Fertil. Steril.* – 1996. – **65**. – P. 349–353.

Gardner D.K., Lane M., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**, Suppl. 6. – P. 9–23.

Gardner D.K., Lane M., Stevens J., Schoolcraft W.B. Noninvasive assessment of human embryo nutrient consumption as a

measure of developmental potential // *Fertil. Steril.* – 2001. – **76**. – P. 1175–1180.

Gardner R.J., Sutherland G.R. Chromosome abnormalities and genetic counselling. – Oxford: Univ. Press, 2004. – 578 p.

Gardner R.L. Manipulations on the blastocyst // *Adv. Biosci.* – 1971. – **6**. – P. 279–296.

Gardner R.L., Edwards R.G. Control of the sex ration at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts // *Nature.* – 1968. – **218**. – P. 346–349.

Gemzell C.A., Diczfalusy E., Tillinger G. Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1958. – **18**. – P. 1333–1348.

Gemzell C.A., Diczfalusy E., Tillinger G. Human pituitary follicle-stimulating hormone. 1. Clinical effects of partly purified preparation // *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology* – 1960. – **13**. – P. 191.

Gentry W.L., Critser E.S. Growth of mouse pups derived from biopsied blastocysts // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – **85**. – P. 1003–1006.

Gianaroli L. Preimplantation genetic diagnosis: polar body and embryo biopsy // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**, Suppl. 4. – P. 69–75.

Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P., Munne S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed // *Fertil. Steril.* – 1999. – **72**. – P. 837–844.

Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P. The in vivo and in vitro efficiency and efficacy of PGD for aneuploidy // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2001. – **183**, Suppl. 1. – P. S13–S18.

Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P., Tabanelli C., Trombetta C., Boudjema E. The role of preimplantation diagnosis for aneuploidies // *Reprod. Biomed. Online.* – 2002. – **4**, Suppl. 3. – P. 31–36.

- Gibbons W.E., Gitlin S.A., Lanzendorf S.E., Kaufmann R.A., Slotnick R.N., Hodgen G.D. Preimplantation genetic diagnosis for Tay-Sachs disease: successful pregnancy after pre-embryo biopsy and gene amplification by polymerase chain reaction // *Fertil. Steril.* – 1995. – **63**. – P. 723–728.
- Gineitis A.A., Zalenskaya I.A., Yau P.M., Bradbury E.M., Zalensky A.O. Human sperm telomere – binding complex involves histone H2B and secures telomere membrane attachment // *J. Cell Biol.* – 2000. – **151**. – P. 1591–1598.
- Giorgetti C., Terriou P., Auquier P., Hans E., Spach J.L., Salzman J., Roulier R. Embryo score to predict implantation after in-vitro fertilization: based on 957 single embryo transfers // *Hum. Reprod.* – 1995. – **10**. – P. 2427–2431.
- Girardi S.K., Mielnik A., Schlegel P.N. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 1635–1641.
- Gonen Y., Casper R.F., Jacobson W., Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 1989. – **52**. – P. 446–450.
- Goodwin L.O., Karabinus D.S., Pergolizzi R.G., Benoff S. L-type voltage-dependent calcium channel α -1C subunit mRNA is present in ejaculated human spermatozoa // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 127–136.
- Gosden R., Trasler J., Lucifero D., Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology // *Lancet.* – 2003. – **361**. – P. 1975–1977.
- Govaerts I., Devreker F., Koenig I., Place I., Van den Bergh M., Englert Y. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 1514–1518.
- Greenblatt R.B., Barfield W.E., Jungck E.C., Ray A.W. Induction of ovulation with MRL/41 // *JAMA.* – 1961. – **178**. – P. 101–104.
- Griffin D.K., Handyside A.H., Penketh R.J., Winston R.M., Delhanty J.D. Fluorescent in-situ hybridization to interphase nuclei of human preimplantation embryos with X and Y chromosome specific probes // *Hum. Reprod.* – 1991. – **6**. – P. 101–105.
- Grifo J.A., Giatras K., Tang Y.X., Krey L.C. Successful outcome with day 4 embryo transfer after preimplantation diagnosis for genetically transmitted diseases // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 1656–1659.
- Gutierrez-Mateo C., Wells D., Benet J., Sanchez-Garcia J.F., Bermudez M.G., Bellil I., Egozcue J., Munne S., Navarro J. Reliability of comparative genomic hybridization to detect chromosome abnormalities in first polar bodies and metaphase II oocytes // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 2118–2125.
- Guzick D.S., Overstreet J.W., Factor-Litvak P., Brazil C.K., Nakajima S.T., Coutifaris C., Carson S.A., Cisneros P., Steinkampf M.P., Hill J.A., Xu D., Phil M., Vogel D.L. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – **345**. – P. 1388–1393.
- Haaf T. The battle of the sexes after fertilization: behaviour of paternal and maternal chromosomes in the early mammalian embryo // *Chromosome Res.* – 2001. – **9**. – P. 263–271.
- Haagen E.C., Hermens R.P.M.G., Nelen W.L.D.M., Braat D.D.M., Grol R.P.T.M., Kremer J.A.M. Subfertility guidelines in Europe: the quantity and quality of intrauterine insemination guidelines // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 2103–2109.
- Handyside A.H., Delhanty J.D.A. Preimplantation genetic diagnosis: strategies and surprises // *Trends Genet.* – 1997. – **13**. – P. 270–275.
- Handyside A.H., Kontogianni E.H., Hardy K., Winston R.M.L. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification // *Nature.* – 1990. – **344**. – P. 768–770.
- Handyside A.H., Lesko J.G., Tarin J.J.,

- Winston R. M., Hughes M.R. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – **327**. – P. 905–909.
- Hannay T. New Japanese IVF method finally made available in Japan // *Nat. Med.* – 1995. – **1**. – P. 289–290.
- Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C., Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – **346**. – P. 725–730.
- Hardarson T., Hanson C., Sjogren A., Lundin K. Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 313–318.
- Hardy K., Martin K.L., Leese H.J., Winston R.M.L., Handyside A.H. Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage // *Hum. Reprod.* – 1990. – **5**. – P. 708–714.
- Hardy K., Winston R.M.L., Handyside A.H. Binucleate blastomeres in preimplantation human embryos in vitro: failure of cytokinesis during early cleavage // *J. Reprod. Fertil.* – 1993. – **98**. – P. 549–558.
- Hardy K., Wright C., Rice S., Tachataki M., Roberts R., Morgan D., Spanos S., Taylor D. Future developments in assisted reproduction in humans // *Reproduction.* – 2002. – **123**. – P. 171–183.
- Harper J.C., Coonen E., Ramaekers F.C., Delhanty J.D., Handyside A.H., Winston R.M., Hopman A.H. Identification of the sex of human preimplantation embryos in two hours using an improved spreading method and fluorescent in situ hybridization (FISH) using directly labeled probes // *Hum. Reprod.* – 1994. – **9**. – P. 721–724.
- Harton G.L., Tsiouras P., Sisson M.E., Starr K.M., Mahoney B.S., Fugger E.F., Schulman J.D., Kilpatrick M.W., Levinson G., Black S.H. Preimplantation genetic testing for Marfan syndrome // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2**. – P. 713–715.
- Hashimoto N., Kishimoto T. Regulation of meiotic metaphase by a cytoplasmic maturation-promoting factor during mouse oocyte maturation // *Dev. Biol.* – 1988. – **126**. – P. 242–252.
- Hassan-Ali H., Hisham-Saleh A., El-Gezeiry D., Baghdadi I., Ismaeil I., Mandelbaum J. Perivitelline space granularity: a sign of human menopausal gonadotrophin overdose in intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 3425–3430.
- Heffner L.J. Advanced maternal age – how old is too old? // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – **351**. – P. 1927–1929.
- Henkel R.R., Schill W.-B. Sperm preparation for ART // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2003. – **1**. – P. 108.
- Hernandez-Gonzalez I., Gonzalez-Robayna I., Shimada M., Wayne C.M., Ochsner S.A., White L., Richards J.S. Gene expression profiles of cumulus cell oocyte complexes during ovulation reveal cumulus cells express neuronal and immune-related genes: does this explain their role in the ovulation process? // *Mol. Endocrinol.* – 2006. – **20**. – P. 1300–1321.
- Hess K.A., Chen L., Larsen W.J. Inter- α -inhibitor binding to hyaluronan in the cumulus extracellular matrix is required for optimal ovulation and development of mouse oocytes // *Biol. Reprod.* – 1999. – **61**. – P. 436–443.
- Hillier S.G. The Parkes lecture. Controlled ovarian stimulation in women // *J. Reprod. Fertil.* – 2000. – **120**. – P. 201–210.
- Hnida C., Engenheiro E., Ziebe S. Computer-controlled, multilevel, morphometric analysis of blastomere size as biomarker of fragmentation and multinuclearity in human embryos // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 288–293.
- Holding C., Monk M. Diagnosis of beta-thalassaemia by DNA amplification in single blastomeres from mouse preimplantation genetic diagnosis // *Lancet.* – 1989. – **2**. – P. 532–535.

- Holstein A.F., Schill W.B., Breucker H.* Dissociated centriole development as a cause of spermatid malformation in a man // *J. Reprod. Fertil.* – 1986. – **78**. – P. 719–725.
- Holzer H., Casper R., Tulandi T.* A new era in ovulation induction // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85**. – P. 277–284.
- Homburg R., Insler V.* Ovulation induction in perspective // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – **8**. – P. 449–462.
- Hoover L., Baker A., Check J.H., Lurie D., O'Shaughnessy A.* Evaluation of a new embryo-grading system to predict pregnancy rates following in vitro fertilization // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1995. – **40**. – P. 151–157.
- Horng S.G., Chang C.L., Wu H.M., Wang C.W., Cheng C.K., Huang H.Y., Wang H.S., Soong Y.K.* Laser-assisted hatching of embryos in women of advanced age after in vitro fertilization: a preliminary report // *Chang Gung Med. J.* – 2002. – **25**. – P. 531–537.
- Horsthemke B., Ludwig M.* Assisted reproduction: the epigenetic perspective // *Hum. Reprod.* – 2005. – **11**. – P. 473–482.
- Hovatta O., Foudila T., Sieberg R., Johansson K., von Smitten K., Reima I.* Pregnancy resulting from intracytoplasmic injection of spermatozoa from a frozen-thawed testicular biopsy specimen // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**. – P. 2472–2473.
- Hughes D.C., Barratt C.L.R.* Identification of the true human orthologue of the mouse *Zp* gene: evidence for greater complexity in the mammalian zona pellucida? // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1999. – **1447**. – P. 303–306.
- Hussein M.R.* Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 162–177.
- Imthurn B., Achermann J., Arter M.K., Macas E.* Preimplantation diagnosis in Switzerland – birth of a healthy child after polar body biopsy // *Swiss Med. Wkly.* – 2004. – **134**. – P. 259–261.
- Ioulianos A., Wells D., Harper J.C., Delhanty J.D.A.* A successful strategy for preimplantation diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency // *Prenat. Diagn.* – 2000. – **20**. – P. 593–598.
- Iritani A.* Micromanipulation of gametes for in vitro assisted fertilization // *Mol. Reprod. Dev.* – 1991. – **28**. – P. 199–207.
- Iwarsson E., Ahrlund-Richter L., Inzunza J., Fridstrom M., Rosenlund B., Hillensjo T., Sjoblom P., Nordenskjold M., Blennow E.* Preimplantation genetic diagnosis of DiGeorge syndrome // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998a. – **4**. – P. 871–875.
- Iwarsson E., Ahrlund-Richter L., Inzunza J., Rosenlund B., Fridstrom M., Hillensjo T., Sjoblom P., Nordenskjold M., Blennow E.* Preimplantation genetic diagnosis of a large pericentric inversion of chromosome 5 // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998b. – **4**. – P. 719–723.
- Iwarsson E., Malmgren H., Inzunza J., Ahrlund-Richter L., Sjoblom P., Rosenlund B., Fridstrom M., Hovatta O., Nordenskjold M., Blennow E.* Highly abnormal cleavage divisions in preimplantation embryos from translocation carriers // *Prenat. Diagn.* – 2000. – **20**. – P. 1038–1047.
- Jacob S., Moley K.H.* Gametes and embryo epigenetic reprogramming affect developmental outcome: implication for assisted reproductive technologies // *Pediatr. Res.* – 2005. – **58**. – P. 437–446.
- Jacobs P., Hassold T., Harvey J., May K.* The origin of sex chromosome aneuploidy // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1989. – **311**. – P. 135–151.
- Jansen R.P., de Boer K.* The bottleneck: mitochondrial imperatives in oogenesis and ovarian follicular fate // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1998. – **145**. – P. 81–88.
- Jones G.M., Trounson A.O., Gardner D.K., Kausche A., Lolatgis N., Wood C.* Evolution of a culture protocol for successful blastocyst development and pregnancy // *Hum. Reprod.* – 1998a. – **13**. – P. 169–177.

- Jones G.M., Trounson A.O., Lolatgis N., Wood C.* Factors affecting the success of human blastocyst development and pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer // *Fertil. Steril.* – 19986. – **70**. – P. 1022–1029.
- Joris H., Nagy Z., Van de Velde H., De Vos A., Van Steirteghem A.* Intracytoplasmic sperm injection: laboratory set up and injection procedure // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**, Suppl. 1. – P. 76–86.
- Juengel J.L., McNatty K.P.* The role of proteins of the transforming growth factor- β superfamily in the intraovarian regulation of follicular development // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 143–160.
- Jun S.H., Milki A.A.* Assisted hatching is associated with a higher ectopic pregnancy rate // *Fertil. Steril.* – 2004. – **81**. – P. 1701–1703.
- Juriscova A., Acton B.M.* Deadly decisions: the role of genes regulating programmed cell death in human preimplantation embryo development // *Reproduction.* – 2004. – **128**. – P. 281–291.
- Kagan S.A.* Results of the study of the ultrafine structure of human spermatozoa in oligozoospermia and necrospermia // *Urol. Mosc.* – 1963. – **28**. – P. 34–38.
- Kahraman S., Bahce M., Samli H., Imirzalioglu N., Yakisn K., Cengiz G., Donmez E.* Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure // *Hum. Reprod.* – 2000a. – **15**. – P. 2003–2007.
- Kahraman S., Yakin K., Donmez E., Samli H., Bahce M., Cengiz G., Sertyel S., Samli M., Imirzalioglu N.* Relationship between granular cytoplasm of oocytes and pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 20006. – **15**. – P. 2390–2393.
- Kahraman S., Kumtepe Y., Sertyel S., Donmez E., Benkhalifa M., Findikli N., Vanderzwalmen P.* Pronuclear morphology scoring and chromosomal status of embryos in severe male infertility // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 3193–3200.
- Kamal A., Mansour R., Fahmy I., Serour G., Rhodes G., Aboulghar M.* Easily decapitated spermatozoa defect: a possible cause of unexplained infertility // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 2791–2795.
- Kanavakis E., Traeger-Synodinos J.* Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice // *J. Med. Genet.* – 2002. – **39**. – P. 6–11.
- Kanavakis E., Vrettou C., Palmer G., Tzetis M., Mastrominas M., Traeger-Synodinos J.* Preimplantation genetic diagnosis in 10 couples at high risk for transmitting β -thalassaemia major: clinical experience including the initiation of six singleton pregnancies // *Prenat. Diagn.* – 1999. – **19**. – P. 1217–1222.
- Kao S.-H., Chao H.-T., Wei Y.-H.* Mitochondrial deoxyribonucleic acid 4977-bp deletion is associated with diminished fertility and motility of human sperm // *Biol. Reprod.* – 1995. – **52**. – P. 729–736.
- Kao S.-H., Chao H.-T., Wei Y.-H.* Multiple deletions in mitochondrial DNA are associated with the decline of motility and fertility of human spermatozoa // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 657–666.
- Katalinic A., Rosch C., Ludwig M.* Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study // *Fertil. Steril.* – 2004. – **81**. – P. 1604–1616.
- Kattera S., Shrivastav P., Craft I.* Comparison of pregnancy outcome of pronuclear- and multinuclear-stage frozen-thawed embryo transfers // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1999. – **16**. – P. 358–362.
- Kent-First M.G., Kol S., Muallem A., Ofir R., Manor D., Blazer S., First N., Itskovitz-Eldor J.* The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2**. – P. 943–950.
- Kim B.-K., Lee S.-C., Kim K.-J., Han C.-H., Kim J.-H.* In vitro maturation, fertilization, and development of human germinal vesicle

- oocytes collected from stimulated cycles // *Fertil. Steril.* – 2000. – **74**. – P. 1153–1158.
- Kimura Y., Yanagimachi R.* Mouse oocytes injected with testicular spermatozoa or round spermatids can develop into normal offspring // *Development.* – 1995. – **121**. – P. 2397–2405.
- Kishimoto T.* Microinjection and cytoplasmic transfer in starfish oocytes // *Methods in Cell Biology / Ed. D.M. Prescott.* – London: Acad. Press, 1986. – 1979 p.
- Kokkali G., Vrettou C., Traeger-Synodinos J., Jones G.M., Cram D.S., Stavrou D., Trounson A.O., Kanavakis E., Pantos K.* Birth of a healthy infant following trophoctoderm biopsy from blastocysts for PGD of β -thalassaemia major: case report // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 1855–1859.
- Kramer J.A., Krawetz S.A.* RNA in spermatozoa: implications for the alternative haploid genome // *Mol. Hum. Reprod.* – 1997. – **3**. – P. 473–478.
- Kruger T.F., Menkveld R., Stander F.S., Lombard C.J., Van der Merwe J.P., van Zyl J.A., Smith K.* Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 1986. – **46**. – P. 1118–1123.
- Kruger T.F., Acosta A.A., Simmons K.F., Swanson R.J., Matta J.F., Veeck L.L., Morshedi M., Brugo S.* New method of evaluating sperm morphology with predictive value for human in vitro fertilization // *Urology.* – 1987. – **30**. – P. 248–251.
- Kruger T.F., Acosta A.A., Simmons K.F., Swanson R.J., Matta J.F., Oehninger S.* Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 1988. – **49**. – P. 112–117.
- Lancaster P.A.* Congenital malformations after in vitro fertilisation // *Lancet.* – 1987. – **2**. – P. 1392–1393.
- Land J.A., Evers J.L.H.* Risks and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 455–457.
- Larson K.L., DeJonge C.J., Barnes A.M., Jost L.K., Evenson D.P.* Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 1717–1722.
- Laverge H., De Sutter P., Verschraegen-Spae M.R., De Paepe A., Dhont M.* Triple colour fluorescent in situ hybridization for chromosomes X, Y and 1 on spare human embryos // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 809–814.
- Lee M., Munne S.* Pregnancy after polar body biopsy and freezing and thawing of human embryos // *Fertil. Steril.* – 2000. – **73**. – P. 645–647.
- Lee S.H., Kwak I.P., Cha K.E., Park S.E., Kim N.K., Cha K.Y.* Preimplantation diagnosis of non-deletion Duchenne muscular dystrophy (DMD) by linkage polymerase chain reaction analysis // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 345–349.
- Leese H.J., Hooper M.A.K., Edwards R.G., Ashwood-Smith M.J.* Uptake of pyruvate by early human embryos determined by a non-invasive technique // *Hum. Reprod.* – 1986. – **1**. – P. 181–182.
- Le Lannou D.* Teratozoospermie consistant en labsence de tete spermatique par default de connexion // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 1979. – **8**. – P. 43–45.
- Leslie G.I., Gibson F.L., McMahon C., Cohen J., Saunders D.M., Tennant C.* Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 2067–2072.
- Lestienne P., Reynier P., Chretien M.-F., Penisson-Besnier I., Malthiery Y., Rohmer V.* Oligoasthenospermia associated with multiple mitochondrial DNA rearrangements // *Mol. Hum. Reprod.* – 1997. – **3**. – P. 811–814.
- Levrán J., Willadsen S., Bertoli M., Cohen J.* The development of mouse zygotes after fusion with synchronous and asynchronous

- cytoplasm // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11.** – P. 1287–1292.
- Lewis S.E.M., O'Connell M., Stevenson M., Thompson-Cree L., McClure N.* An algorithm to predict pregnancy // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19.** – P. 1385–1394.
- Li Y., Feng H.-L., Cao Y.-J., Zheng G.-J., Yang Y., Mullen S., Crister J.K., Chen Z.-J.* Confocal microscopic analysis of the spindle and chromosome configurations of human oocytes matured in vitro // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85.** – P. 827–832.
- Lidegaard O., Pinborg A., Andersen A.N.* Imprinting diseases and IVF: Danish national IVF cohort study // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20.** – P. 950–954.
- Liu D.Y., Baker H.W.* Sperm nuclear chromatin normality: relationship with sperm morphology, sperm-zona pellucida binding, and fertilization rates in vitro // *Fertil. Steril.* – 1992. – **58.** – P. 1178–1184.
- Liu J., Lissens W., Van Broeckhoven C., Lofgren A., Camus M., Liebaers I., Van Steirteghem A.* Normal pregnancy after preimplantation DNA diagnosis of a dystrophin gene deletion // *Prenat. Diagn.* – 1995. – **15.** – P. 351–358.
- Liu J., Tsai Y.-L., Zheng X.-Z., Yazigi R.A., Baramki T.A., Compton G., Katz E.* Feasibility study of repeated fluorescent in-situ hybridization in the same human blastomeres for preimplantation genetic diagnosis // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4.** – P. 972–977.
- Liu L., Dai Y., Moor R.M.* Nuclear transfer in sheep embryos: the effect of cell-cycle coordination between nucleus and cytoplasm and the use of in vitro matured oocytes // *Mol. Reprod. Dev.* – 1997. – **47.** – P. 255–264.
- Lopata A.* Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg // *Fertil. Steril.* – 1980. – **33.** – P. 117–120.
- Lopata A., Patullo M.J., Chang A., James B. A* method for collecting motile spermatozoa for human semen // *Fertil. Steril.* – 1976. – **27.** – P. 677–684.
- Lucena E., Bernal D.P., Lucena C., Rojas A., Moran A., Lucena A.* Successful ongoing pregnancies after vitrification of oocytes // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85.** – P. 108–111.
- Lucifero D., Chaillet J.R., Trasler J.M.* Potential significance of genomic imprinting defects for reproduction and assisted reproductive technology // *Hum. Reprod. Update.* – 2004. – **10.** – P. 3–18.
- Ludwig M., Al-Hassani S., Felberbaum R., Diedrich K.* New aspects of cryopreservation of oocytes and embryos in assisted reproduction and future perspectives // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14,** Suppl. 1. – P. 162–185.
- Ludwig M., Katalinic A., Groß S., Sutcliffe A., Varon R., Horsthemke B.* Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples // *J. Med. Genet.* – 2005. – **42.** – P. 289–291.
- Lundin K., Bergh C., Hardarson T.* Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16.** – P. 2652–2657.
- Lunenfeld B.* Treatment of anovulation by human gonadotropins // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1963. – **1.** – P. 1531–1559.
- Ma S., Kalousek D.K., Zouves C., Yuen B.H., Gomel V., Moon Y.S.* Chromosome analysis of human oocytes failing to fertilize in vitro // *Fertil. Steril.* – 1989. – **51.** – P. 992–997.
- Ma S., Kalousek D.K., Yuen B.H., Gomel V., Katagiri S., Moon Y.S.* Chromosome investigation in in vitro fertilization failure // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1994. – **11.** – P. 445–451.
- Ma S., Philipp T., Zhao Y., Stetten G., Robinson W.P., Kalousek D.* Frequency of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions derived from intracytoplasmic sperm injection compared with those from in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85.** – P. 236–239.
- Macas E., Imthurn B., Keller P.J.* Increased

- incidence of numerical chromosome abnormalities in spermatozoa injected into human oocytes by ICSI // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 115–120.
- Mackie Ogilvie C., Braude P.R., Scriven P.N.* Preimplantation genetic diagnosis – an overview // *J. Histochem. Cytochem.* – 2005. – **53**. – P. 255–260.
- Macklon N.S., Stouffer R.L., Giudice L.C., Fauser B.C.J.M.* The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization // *Endocr. Rev.* – 2006. – **27**. – P. 170–207.
- Magli M.C., Jones G.M., Gras L., Gianaroli L., Korman I., Trounson A.O.* Chromosome mosaicism in day 3 aneuploid embryos that develop to morphologically normal blastocysts in vitro // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 1781–1786.
- Magli M.C., Sandalinas M., Escudero T., Morrison L., Ferraretti A.P., Gianaroli L., Munne S.* Double locus analysis of chromosome 21 for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy // *Prenat. Diagn.* – 2001. – **21**. – P. 1080–1085.
- Magnusson C., Hillensjo T., Hamberger L., Nilsson L.* Oxygen consumption by human oocytes and blastocysts grown in vitro // *Hum. Reprod.* – 1986. – **1**. – P. 183–184.
- Maher E.R.* Imprinting and assisted reproductive technology // *Hum. Mol. Genet.* – 2005. – **14**. – P. R133–R138.
- Maher E.R., Afnan M., Barratt C.L.* Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 2508–2511.
- Malter H.E., Cohen J.* Partial zona dissection of human oocytes: a nontraumatic method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration // *Fertil. Steril.* – 1989. – **51**. – P. 139–148.
- Manandhar G., Simerly C., Schatten G.* Highly degenerated distal centrioles in rhesus and human spermatozoa // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 256–263.
- Manandhar G., Schatten H., Sutovsky P.* Centrosome reduction during gametogenesis and its significance // *Biol. Reprod.* – 2005. – **72**. – P. 2–13.
- Mandal A., Naaby-Hansen S., Wolkowicz M.J., Klotz K., Shetty J., Retief J.D., Coonrod S.A., Kinter M., Sherman N., Cesar F., Flickinger C.J., Herr J.C.* FSP95, a testis-specific 95-kilodalton fibrous sheath antigen that undergoes tyrosine phosphorylation in capacitated human spermatozoa // *Biol. Reprod.* – 1999. – **61**. – P. 1184–119
- Mandelbaum J.* Oocytes // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**, Suppl. 4. – P. 11–18.
- Maroulis G.B., Emery M., Verkauf B.S., Saphier A., Bernhisel M., Yeko T.R.* Prospective randomized study of human menotropin versus a follicular and a luteal phase gonadotropin-releasing hormone analog-human menotropin stimulation protocols for in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 1991. – **55**. – P. 1157–1164.
- Marquez C., Sandalinas M., Bahce M., Alikani M., Munne S.* Chromosome abnormalities in 1255 cleavage-stage embryos // *Reprod. Biomed. Online.* – 2000. – **1**. – P. 17–26.
- Martin R.H., Greene C., Rademaker A., Barclay L., Ko E., Chernos J.* Chromosome analysis of spermatozoa extracted from men with non-obstructive azoospermia // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 1121–1124.
- Massin N., Cedrin-Durnerin I., Hugues J.-N.* Insemination intra-uterine: ovulation spontanee ou medicalisee? // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2004. – **32**. – P. 898–903.
- Matzuk M.M., Burns K.H., Viveiros M.M., Eppig J.J.* Intercellular communication in the mammalian ovary: oocyte carry the conversation // *Science.* – 2002. – **296**. – P. 2178–2180.
- May-Panloup P., Chretien M.F., Jacques C., Vasseur C., Malthiery Y., Reynier P.* Low oocyte mitochondrial DNA content in ovarian insufficiency // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 593–597.

McKenzie L.J., Pangas S.A., Carson S.A., Kovanci E., Cisneros P., Buster J.E., Amato P., Matzuk M.M. Human cumulus granulosa cell gene expression: a predictor of fertilization and embryo selection in women undergoing IVF // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 2869–2874.

McKusick V.A. The anatomy of the human genome: a neo-vesalian basis for medicine in the 21st century // *JAMA*. – 2001. – **286**. – P. 2289–2295.

Mendoza C., Ruiz-Requena E., Ortega E., Cremades N., Martinez F., Bernabeu R., Greco E., Tesarik J. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 1017–1022.

Menken I., Rock J. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian oocytes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1948. – **55**. – P. 440–451.

Mikkelsen A.L., Lindenberg S. Morphology of in-vitro matured oocytes: impact in fertility potential and embryo quality // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 1714–1718.

Mikkelsen A.L., Smith S., Lindenberg S. Possible factors affecting the development of oocytes in in-vitro maturation // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**, Suppl. 5. – P. 11–17.

Miller D., Ostermeier G.C. Towards a better understanding of RNA carriage by ejaculate spermatozoa // *Hum. Reprod. Update*. – 2006. – **12**. – P. 757–767.

Miyara F., Aubriot F.-X., Glissant A., Nathan C., Douard S., Stanovici A., Herve F., Dumont-Hassan M., Le Meur A., Cohen-Bacrie P., Debey P. Multiparameter analysis of human oocytes at metaphase II stage after IVF failure in non-male infertility // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 1494–1503.

Montag M., Van der Ven H., German Pronuclear Morphology Study Group. Evaluation of pronuclear morphology as the only selection criterion for further embryo culture and transfer: results of a prospective multicentre study // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 2384–2389.

Moomjy M., Colombero L.T., Veeck L.L., Rosenwaks Z., Palermo G.D. Sperm integrity is critical for normal mitotic division and early embryonic development // *Mol. Hum. Reprod.* – 1999. – **5**. – P. 836–844.

Moon J.-H., Hyun C.-S., Lee S.-W., Son W.Y., Yoon S.-H., Lim J.-H. Visualization of the metaphase II meiotic spindle in living human oocytes using the Polscope enables the prediction of embryonic developmental competence after ICSI // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 817–820.

Morin N.C., Wirth F.H., Johnson D.H., Frank L.M., Presburg H.J., Van de Water V.L., Chee E.M., Mills J.L. Congenital malformations and psychosocial development in children conceived by in vitro fertilization // *J. Pediatr.* – 1989. – **115**. – P. 222–227.

Morozumi K., Yanagimachi R. Incorporation of the acrosome into the oocyte during intracytoplasmic sperm injection could be potentially hazardous to embryo development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – **102**. – P. 14209–14214.

Morris I.D., Illott S., Dixon L., Brison D.R. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 990–998.

Muggleton-Harris A., Whittingham D.G., Wilson L. Cytoplasmic control of preimplantation development in vitro in the mouse // *Nature*. – 1982. – **299**. – P. 460–462.

Munne S. Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocation heterozygotes // *Cytogenet. Genome Res.* – 2005. – **111**. – P. 305–309.

Munne S., Cohen J. Chromosome abnormalities in human embryos // *Hum. Reprod. Update*. – 1998. – **4**. – P. 842–855.

Munne S., Weier H.-U.G. Simultaneous enumeration of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y in interphase cells for preimplantation genetic

diagnosis of aneuploidy // *Cytogenet. Cell. Genet.* – 1996. – **75**. – P. 263–270.

Munne S., Alikani M., Tomkin G., Grifo J., Cohen J. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities // *Fertil. Steril.* – 1995. – **64**. – P. 382–391.

Munne S., Magli C., Cohen J., Morton P., Sadowy S., Gianaroli L., Tucker M., Marquez C., Sable D., Ferraretti A.P., Massey J.B., Scott R. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 2191–2199.

Munne S., Sandalinas M., Escudero T., Fung J., Gianaroli L., Cohen J. Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations // *Fertil. Steril.* – 2000. – **73**. – P. 1209–1218.

Munne S., Sandalinas M., Magli C., Gianaroli L., Cohen J., Warburton D. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions // *Prenat. Diagn.* – 2004. – **24**. – P. 638–643.

Munne S., Escudero T., Fischer J., Chen S., Hill J., Stelling J.R., Estop A. Negligible interchromosomal effect in embryos of Robertsonian translocation carriers // *Reprod. Biomed. Online.* – 2005a. – **10**. – P. 363–369.

Munne S., Chen S., Fischer J., Colls P., Zheng X., Stevens J., Escudero T., Oter M., Schoolcraft B., Simpson J.L., Cohen J. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages // *Fertil. Steril.* – 2005b. – **84**. – P. 331–335.

Munne S., Fischer J., Warner A., Chen S., Zouves C., Cohen J., Referring Centers PGD Group. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85**. – P. 326–332.

Nagai S., Mabuchi T., Hirata S., Shoda T., Kasai T., Yokota S., Shitara H., Yonekawa H., Hoshi K. Oocyte mitochondria: strategies to improve embryogenesis // *Hum. Cell.* – 2004. – **17**. – P. 195–201.

Neugebauer D.C., Neuwinger J., Jockenhovel F., Nieschlag E. '9 + 0' axoneme in spermatozoa and some nasal cilia of a patient with totally immotile spermatozoa associated with thickened sheath and short midpiece // *Hum. Reprod.* – 1990. – **5**. – P. 981–986.

Ng F.L., Liu D.Y., Baker H.W. Comparison of Percoll, mini-Percoll and swim-up methods for sperm preparation from abnormal semen samples // *Hum. Reprod.* – 1992. – **7**. – P. 261–266.

Ng S.C., Bongso A., Ratnam S.S., Sathanathan H., Chan C.L., Wong P.C., Hagglund L., Anandakumar C., Wong Y.C., Goh V.H. Pregnancy after transfer of sperm under zona // *Lancet.* – 1988. – **2**. – P. 790.

Niemitz E.L., Feinberg A.P. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – **74**. – P. 599–609.

Nijs M., Vanderzwalmen P., Vandamme B., Segal-Bertin G., Lejeune B., Segal L., van Roosendaal E., Schoysman R. Fertilizing ability of immotile spermatozoa after intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**. – P. 2180–2185.

O'Connell M.O., McClure N., Lewis S.E.M. Mitochondrial DNA deletions and nuclear DNA fragmentation in testicular and epididymal human sperm // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 1565–1570.

Ogura A., Yanagimachi R. Round spermatid nuclei injected into hamster oocytes form pronuclei and participate in singamy // *Biol. Reprod.* – 1993. – **48**. – P. 219–225.

Ogura A., Matsuda J., Yanagimachi R. Birth of normal young after electrofusion of mouse oocytes with round spermatids // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – **91**. – P. 7460–7462.

Oliva R. Protamines and male infertility // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – **12**. – P. 417–435.

Olivennes F., Fanchin R., Ledee N., Righini C., Kadoch I.J., Frydman R. Perinatal outcome and developmental studies on children born after

- IVF // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – **8**. – P. 117–128.
- Otsuki J., Okada A., Morimoto K., Nagai Y., Kubo H.* The relationship between pregnancy outcome and smooth endoplasmic reticulum clusters in MII human oocytes // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 1591–1597.
- Palermo G.D., Joris H., Devroey P., Van Steirteghem A.C.* Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte // *Lancet.* – 1992. – **340**. – P. 17–18.
- Palermo G.D., Munne S., Cohen J.* The human zygote inherits its mitotic potential from the male gamete // *Hum. Reprod.* – 1994. – **9**. – P. 1220–1225.
- Palermo G.D., Cohen J., Alikani M., Adler A., Rosenwaks Z.* Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility // *Fertil. Steril.* – 1995. – **63**. – P. 1231–1240.
- Palermo G.D., Schlegel P.N., Colombero L.T., Zaninovic N., Moy F., Rosenwaks Z.* Aggressive sperm immobilization prior to intracytoplasmic sperm injection with immature spermatozoa improves fertilization and pregnancy rates // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**. – P. 1023–1029.
- Palermo G.D., Colombero L.T., Rosenwaks Z.* The human sperm centrosome is responsible for normal syngamy and early embryonic development // *Rev. Reprod.* – 1997. – **2**. – P. 19–27.
- Palermo G.D., Schlegel P.N., Hariprashad J.J., Ergun B., Mielnik A., Zaninovic N., Veeck L.L., Rosenwaks Z.* Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 741–748.
- Palermo G.D., Takeuchi T., Rosenwaks Z.* Technical approaches to correction of oocyte aneuploidy // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 2165–2173.
- Pangas S.A., Matzuk M.M.* The art and artifact of GDF9 activity: cumulus expansion and the cumulus expansion-enabling factor // *Biol. Reprod.* – 2005. – **73**. – P. 582–585.
- Pangas S.A., Rajkovic A.* Transcriptional regulation of early oogenesis: in search of masters // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – **12**. – P. 65–76.
- Pangas S.A., Jorgez C.J., Matzuk M.M.* Growth differentiation factor 9 regulates expression of the bone morphogenetic protein antagonist gremlin // *J. Biol. Chem.* – 2004. – **279**. – P. 32281–32286.
- Paoloni-Giacobino A., Chaillet J.R.* Genomic imprinting and assisted reproduction // *Reprod. Health.* – 2004. – **1**. – P. 1–7.
- Pedersen H., Rebbe H.* Fine structure of round-headed human spermatozoa // *J. Reprod. Fertil.* – 1974. – **37**. – P. 51–54.
- Pedersen H., Rebbe H.* Absence of arms in the axoneme of immotile human spermatozoa // *Biol. Reprod.* – 1975. – **12**. – P. 541–544.
- Pedersen H., Rebbe H., Hammen R.* Human sperm fine structure in a case of severe asthenospermia-necrospermia // *Fertil. Steril.* – 1971. – **22**. – P. 156–164.
- Pellestor F.* Differential distribution of aneuploidy in human gametes according to their sex // *Hum. Reprod.* – 1991. – **6**. – P. 1252–1258.
- Pellestor F., Girardet A., Andreo B., Arnal F., Humeau C.* Relationship between morphology and chromosomal constitution in human preimplantation embryo // *Mol. Reprod. Dev.* – 1994. – **39**. – P. 141–146.
- Pellestor F., Girardet A., Andreo B., Lefort G., Charlieu J.P.* The PRINS technique: potential use for rapid preimplantation embryo chromosome screening // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2**. – P. 135–138.
- Pelletier C., Keete D.L., Trimarchi J.R.* Noninvasive polarized light microscopy quantitatively distinguishes the multilaminar structure of the zona pellucida of living human eggs and embryos // *Fertil. Steril.* – 2004. – **81**, Suppl. 1. – P. 850–856.

- Perotti M.E., Giarola A., Gioria M.* Ultrastructural study of the decapitated sperm defect in an infertile man // *J. Reprod. Fertil.* – 1981. – **63**. – P. 543–549.
- Pertoft H., Laurent T.C., Laas T., Kagedal L.* Density gradients prepared from colloidal silica particles coated by polyvinylpyrrolidone (Percoll) // *Anal. Biochem.* – 1978. – **88**. – P. 271–282.
- Petersen C.G., Mauri A.L., Baruffi R.L.R., Pontes A., Franco J.G. Jr.* Zona thinning with a noncontact diode laser in ICSI embryos from women of advanced age // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2002. – **19**. – P. 512–516.
- Pickering S.J., McConnell J.M., Johnson M.H., Braude P.R.* Use of a polymorphic dinucleotide repeat sequence to detect non-blastomeric contamination of the polymerase chain reaction in biopsy samples for preimplantation diagnosis // *Hum. Reprod.* – 1994. – **9**. – P. 1539–1545.
- Pierce K.E., Fitzgerald L.M., Seibel M.M., Zilberstein M.* Preimplantation genetic diagnosis of chromosome balance in embryos from patients with a balanced reciprocal translocation // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – **4**. – P. 167–172.
- Place I., Englert Y.* A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 2003. – **80**. – P. 1388–1397.
- Plachot M., Junca A.M., Mandelbaum J., de Grouchy J., Salat-Baroux J., Cohen J.* Chromosome investigations in early life. 2. Human preimplantation embryos // *Hum. Reprod.* – 1987. – **2**. – P. 29–35.
- Platteau P., Staessen C., Michiels A., Tournaye H., Van Steirteghem A., Liebaers I., Devroey P.* Comparison of the aneuploidy frequency in embryos derived from testicular sperm extraction in obstructive and non-obstructive azoospermic men // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 1570–1574.
- Podsiadly B.T., Woolcott R.J., Stanger J.D., Stevenson K.* Pregnancy resulting from intracytoplasmic injection of cryopreserved spermatozoa recovered from testicular biopsy // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**. – P. 1306–1308.
- Ponjaert-Kristoffersen I., Bonduelle M., Barnes J., Nekkebroeck J., Loft A., Wennerholm U.-B., Tarlatzis B.C., Peters C., Hagberg B.S., Berner A., Sutcliffe A.G.* International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments // *Pediatrics.* – 2005. – **115**. – P. e238–e289.
- Pope C.S., Cook E.K.D., Arny M., Novak A., Grow D.R.* Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes // *Fertil. Steril.* – 2004. – **81**. – P. 51–58.
- Poulton J., Marchington D.R.* Segregation of mitochondrial DNA (mtDNA) in human oocytes and in animal models of mtDNA diseases: clinical implications // *Reproduction.* – 2002. – **123**. – P. 751–755.
- Practice Committee, 2006.
- Rawe V.Y., Brugo Olmedo S., Nodar F.N., Doncel G.D., Acosta A.A., Vitullo A.D.* Cytoskeletal organization defects and abortive activation in human oocytes after IVF and ICSI failure // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 510–516.
- Rawe V.Y., Terada Y., Nakamura S., Chillik C.F., Brugo Olmedo S., Chemes H.E.* A pathology of the sperm centriole responsible for defective sperm aster formation, syngamy and cleavage // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 2344–2349.
- Ray P.F., Ao A., Taylor D.M., Winston R.M., Handyside A.H.* Assessment of the reliability of single blastomere analysis for preimplantation diagnosis of the $\Delta F508$ deletion causing cystic fibrosis in clinical practice // *Prenat. Diagn.* – 1998. – **18**. – P. 1402–1412.

Ray P.F., Harper J.C., Ao A., Taylor D.M., Winston R.M.L., Hughes M., Handyside A.H. Successful preimplantation genetic diagnosis for sex linked Lesch-Nyhan syndrome using specific diagnosis // *Prenat. Diagn.* – 1999. – **19**. – P. 1237–1241.

Rechitsky S., Verlinsky O., Chistokhina A., Sharapova T., Ozen S., Masciangelo C., Kuliev A., Verlinsky Y. Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition // *Reprod. BioMed. Online.* – 2002. – **5**. – P. 148–155.

Reynier P., May-Panloup P., Chretien M.-F., Morgan C.J., Jean M., Savanger F., Barriere P., Malthiery Y. Mitochondrial DNA content affects the fertilizability of human oocytes // *Mol. Hum. Reprod.* – 2001. – **7**. – P. 425–429.

Richter K.S., Harris D.C., Daneshmand S.T., Shapiro B.S. Quantitative grading of a human blastocyst: optimal inner cell mass size and shape // *Fertil. Steril.* – 2001. – **76**. – P. 1157–1167.

Rienzi L., Ubaldi F., Martinez F., Minasi M.G., Iacobelli M., Ferrero S., Tesarik J., Greco E. Clinical application of laser-assisted ICSI: a pilot study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – **115**, Suppl. 1. – P. S77–S79.

Rijnders P.M., Jansen C.A.M. The predictive value of day 3 embryo morphology regarding blastocyst formation, pregnancy and implantation rate after day 5 transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 2869–2873.

Rodenhiser D., Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications // *CMAJ* – 2006. – **174**. – P. 341–348.

Rodrigo L., Rubio C., Mateu E., Simon C., Remohi J., Pellicer A., Gil-Salom M. Analysis of chromosomal abnormalities in testicular and epididymal spermatozoa from azoospermic ICSI patients by fluorescence in situ hybridization // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 118–123.

Rubio C., Simon C., Vidal F., Rodrigo L., Pehlivan T., Remohi J., Pellicer A. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 182–188.

Sakkas D., Urner F., Bianchi P.G., Bizzaro D., Wagner I., Jaquenoud N., Manicardi G., Campana A. Sperm chromatin anomalies can influence decondensation after intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1996. – **11**. – P. 837–843.

Sakkas D., Shoukir Y., Chardonnes D., Bianchi P.G., Campana A. Early cleavage of human embryos to the two-cell stage after intracytoplasmic sperm injection as an indicator of embryo viability // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 182–187.

Sakkas D., Mariethoz E., Manicardi G., Bizzaro D., Bianchi P.G., Bianchi U. Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa // *Rev. Reprod.* – 1999. – **4**. – P. 31–37.

Sakkas D., Seli E., Manicardi G.C., Nijs M., Ombelet W., Bizzaro D. The presence of abnormal spermatozoa in the ejaculate: did apoptosis fail? // *Hum. Fertil. (Camb.)*. – 2004. – **7**. – P. 99–103.

Salumets A., Tuuri T., Mäkinen S., Vilska S., Husu L., Tainio R., Suikkari A.-M. Effect of developmental stage of embryo at freezing on pregnancy outcome of frozen-thawed embryo transfer // *Hum. Reprod.* – 2003a. – **18**. – P. 1890–1895.

Salumets A., Hyden-Granskog C., Mäkinen S., Suikkari A.-M., Tiitinen A., Tuuri T. Early cleavage predicts the viability of human embryos in elective single embryo transfer procedures // *Hum. Reprod.* – 2003b. – **18**. – P. 821–825.

Sandalinas M., Sadowy S., Alikani M., Calderon G., Cohen J., Munne S. Developmental ability of chromosomally abnormal human embryos to develop to the blastocyst stage // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 1954–1958.

Sanfins A., Plancha C.E., Overstrom E.W., Albertini D.F. Meiotic spindle morphogenesis in

- in vivo and in vitro matured mouse oocytes: insights into the relationship between nuclear and cytoplasmic quality // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 2889–2899.
- Santos T.A., El Shourbagy S., St. John J.C.* Mitochondrial content reflects oocyte variability and fertilization outcome // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85**. – P. 584–591.
- Sathananthan A.H.* Functional competence of abnormal spermatozoa // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1994. – **8**. – P. 141–156.
- Saunders K., Spensley J., Munro J., Halasz G.* Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization // *Pediatrics.* – 1996. – **97**. – P. 688–692.
- Schatten G.* The centrosome and its mode of inheritance: the reduction of the centrosome during gametogenesis and its restoration during fertilization // *Dev. Biol.* – 1994. – **165**. – P. 299–335.
- Schill W.B.* Some disturbances of acrosomal development and function in human spermatozoa // *Hum. Reprod.* – 1991. – **6**. – P. 969–978.
- Schipper I., Hop W.C.J., Fauser B.C.J.M.* The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – **83**. – P. 1292–1298.
- Schlegel P.N., Palermo G.D., Alikani M., Adler A., Reing A.M., Cohen J., Rosenwaks Z.* Micropuncture retrieval of epididymal sperm with in vitro fertilization: importance of in vitro micromanipulation techniques // *Urology.* – 1995. – **46**. – P. 238–241.
- Schon E.A., Kim S.H., Ferreira J.C., Magalhaes P., Grace M., Warburton D., Gross S.J.* Chromosomal non-disjunction in human oocytes: is there a mitochondrial connection? // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**, Suppl. 2. – P. 160–172.
- Schoolcraft W.B., Gardner D.K., Lane M., Schlenker T., Hamilton F., Meldrum D.R.* Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs // *Fertil. Steril.* – 1999. – **72**. – P. 604–609.
- Schoysman R., Vanderzwalmen P., Nijs M., Segal L., Segal-Bertin G., van Roosendaal E., Schoysman D.* Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa // *Lancet.* – 1993. – **342**. – P. 1237.
- Scott L.A.* The biological basis of non-invasive strategies for selection of human oocytes and embryos // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – **9**. – P. 237–249.
- Scott L.A., Smith S.* The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 1003–1013.
- Scott L.A., Alvero R., Leondires M., Miller B.* The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 2394–2403.
- Seif M.M.W., Edi-Osagie E.C.O., Farquhar C., Hooper L., Blake D., McGinlay P.* Assisted hatching on assisted conception (IVF and ICSI) // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – **1**. – CD001894.
- Seli E., Sakkas D.* Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 337–349.
- Senn A., Vozzi C., Chanson A., De Grandi P., Germond M.* Prospective randomized study of two cryopreservation policies avoiding embryo selection: the pronucleate stage leads to a higher cumulative delivery rate than the early cleavage stage // *Fertil. Steril.* – 2000. – **74**. – P. 946–952.
- Sermon K.* Current concepts in preimplantation genetic diagnosis (PGD): a molecular biologist's view // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – **8**. – P. 11–20.
- Sermon K., Goosens V., Seneca S.,*

- Lissens W., De Vos A., Vandervorst M., Van Steirteghem A., Liebaers I.* Preimplantation diagnosis for Huntington's disease (HD): clinical application and analysis of the HD expansion in affected embryos // *Prenat. Diagn.* – 1998. – **18**. – P. 1427–1436.
- Sermon K., Seneca S., Vanderfaeillie A., Lissens W., Joris H., Vandervorst M., Van Steirteghem A., Liebaers I.* Preimplantation diagnosis for fragile X syndrome based on the detection of the non-expanded paternal and maternal CGG // *Prenat. Diagn.* – 1999. – **19**. – P. 1223–1230.
- Sermon K., Moutou C., Harper J., Geraedts J., Scriven P., Wilton L., Magli M.C., Michiels A., Viville S., De Die C.* ESHRE PGD Consortium data collection IV (May–December 2001) // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 19–34.
- Shahine L.K., Cedars M.I.* Preimplantation genetic diagnosis does not increase pregnancy rates in patients at risk for aneuploidy // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85**. – P. 51–56.
- Shoukir Y., Campana A., Farley T., Sakkas D.* Early cleavage of in-vitro fertilized human embryos to the 2-cell stage: a novel indicator of embryo quality and viability // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 1531–1536.
- Silber S.J.* Results of microsurgical vaso-epididymostomy: role of epididymis in sperm maturation // *Hum. Reprod.* – 1989. – **4**. – P. 298–303.
- Silber S.J.* Intracytoplasmic sperm injection today: a personal review // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**, Suppl. 1. – P. 208–218.
- Silber S.J., Johnson L.* Are spermatid injections of any clinical value? ROSNI and ROSI revisited. Round spermatid nucleus injection and round spermatid injection // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 509–523.
- Silber S.J., Ord T., Balmaceda J., Patrizio P., Asch R.H.* Congenital absence of the vas deferens. The fertilizing capacity of human epididymal sperm // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – **323**. – P. 1788–1972.
- Silber S.J., Nagy Z.P., Liu J., Godoy H., Devroey P., Van Steirteghem A.C.* Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration // *Hum. Reprod.* – 1994. – **9**. – P. 1705–1709.
- Silber S.J., Nagy Z., Liu J., Tournaye H., Lissens W., Ferec C., Liebaers I., Devroey P., Van Steirteghem A.C.* The use of epididymal and testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection: the genetic implications for male infertility // *Hum. Reprod.* – 1995. – **10**. – P. 2031–2043.
- Simerly C., Wu G.-J., Zoran S., Ord T., Rawlins R., Jones J., Navara C., Gerrity M., Rinehart J., Binor Z.* The paternal inheritance of the centrosome, the cell's microtubule-organizing center, in humans, and the implications for infertility // *Nat. Med.* – 1995. – **1**. – P. 47–52.
- Simpson J.L., Lamb D.J.* Genetic effects of intracytoplasmic sperm injection // *Semin. Reprod. Med.* – 2001. – **19**. – P. 239–250.
- Simpson J.L., Rebar R.W., Carson S.A.* Professional self-regulation for preimplantation genetic diagnosis: experience of the American Society for Reproductive Medicine and other professional societies // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85**. – P. 1653–1660.
- Sims J.M.* Clinical notes on uterine surgery with special reference to the management of the sterile condition. – London: Hardwicke, 1886.
- Singh N.P., Muller C.H., Berger R.E.* Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm // *Fertil. Steril.* – 2003. – **80**. – P. 1420–1430.
- Smith S.D., Mikkelsen A.-L., Lindenberg S.* Development of human oocytes matured in vitro for 28 or 36 hours // *Fertil. Steril.* – 2000. – **73**. – P. 541–544.
- Soderstrom-Anttila V., Salokorpi T., Pihlaja M., Serenius-Sirve S., Suikkari A.-M.* Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after in vitro maturation of oocytes // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 1508–1513.

Sofikitis N., Miyagawa I., Sharlip I. et al. Human pregnancies achieved by intra-ooplasmic injections of round spermatid nuclei isolated from testicular tissue of azoospermic men / Presented at the American Urological Association 90th: Ann. Meeting in Las Vegas // *J. Urol.* – 1995a. – **153**, Suppl. – P. 258A.

Sofikitis N., Toda T., Miyagawa I. et al. Application of ooplasmic round spermatid nuclear injections for treatment of azoospermic men in USA // *Fertil. Steril.* – 1995b. – **64**, Suppl. – P. S88–S89.

Sofikitis N., Kaponis A., Mio Y., Makredimas D., Giannakis D., Yamamoto Y., Kanakas N., Kawamura H., Georgiou J., Schrader M., Lolis E., Giannakopoulos X., Loutradis D., Tarlatzis V., Miyagawa I. Germ cell transplantation: a review and progress report on ICSI from spermatozoa generated in xenogenetic testes // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – **9**. – P. 291–307.

Soini S., Ibarreta D., Anastasiadou V., Ayme S., Braga S., Cornel M., Coviello D.A., Evers-Kiebooms G., Geraedts J., Gianaroli L., Harper J., Kosztolanyi G., Lundin K., Rodrigues-Cerezo E., Sermon K., Sequeiros J., Tranebjaerg L., Kaariainen H., ESHG, ESHRE. The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2006. – **14**. P. 588–645.

Sousa M., Tesarik J. Ultrastructural analysis of fertilization failure after intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1994. – **9**. – P. 2374–2380.

Spano M., Bonde J.P., Hjollund H.I., Kolstad H.A., Cordelli E., Leter G. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. Sperm chromatin damage impairs human fertility // *Fertil. Steril.* – 2000. – **73**. – P. 43–50.

Spanos S., Rice S., Karagiannis P., Taylor D., Becker D.L., Winston R.M.L., Hardy K. Caspase activity and expression of cell death genes during development of human preimplantation embryos // *Reproduction.* – 2002. – **124**. – P. 353–363.

Spikings E.C., Alderson J., St. John J.C. Transmission of mitochondrial DNA following assisted reproduction and nuclear transfer // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – **12**. – P. 401–415.

Spiropoulos J., Turnbull D.M., Chinnery P.F. Can mitochondrial DNA mutations cause sperm dysfunction? // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – **8**. – P. 719–721.

Staessen C., Van Steirteghem A. The genetic constitution of multinuclear blastomeres and their derivative daughter blastomeres // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 1625–1631.

Staessen C., Van Assche E., Joris H., Bonduelle M., Vandervorst M., Liebaers I., Van Steirteghem A. Clinical experience of sex determination by fluorescent in-situ hybridization for preimplantation genetic diagnosis // *Mol. Hum. Reprod.* – 1999. – **5**. – P. 382–389.

Staessen C., Platteau P., Van Assche E., Michiels A., Tournaye H., Camus M., Devroey P., Liebaers I., Van Steirteghem A. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 2849–2858.

Stalf T., Herrero J., Mehnert C., Manolopoulos K., Lenhard A., Gips H. Influence of polarization effects and ooplasm and pronuclei on embryo quality and implantation in an IVF program // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2002. – **19**. – P. 355–362.

Steele E.K., McClure N., Maxwell R.J., Lewis S.E.M. A comparison of DNA damage in testicular and proximal epididymal spermatozoa in obstructive azoospermia // *Mol. Hum. Reprod.* – 1999. – **5**. – P. 831–835.

Steer C.V., Mills C.L., Tan S.L., Campbell S., Edwards R.G. The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme // *Hum. Reprod.* – 1992. – **7**. – P. 117–119.

- Steger K., Pauls K., Klonisch T., Franke F.E., Bergmann M.* Expression of protamine-1 and -2 mRNA during human spermiogenesis // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 219–225.
- Steptoe P.C., Edwards R.G., Purdy J.M.* Human blastocysts grown in culture // *Nature.* – 1971. – **229**. – P. 132–133.
- Steuerwald N., Barritt J.A., Adler R., Malter H., Schimmel T., Cohen J., Brenner C.A.* Quantification of mtDNA in single oocytes, polar bodies and subcellular components by real-time rapid cycle fluorescence monitored PCR // *Zygote.* – 2000. – **8**. – P. 209–215.
- Steures P., van der Steeg J.W., Verhoeve H.R., van Dop P.A., Hompes P.G.A., Bossuyt P.M.M., van der Veen F., Habbema J.D.F., Eijkemans M.J.C., Mol B.W.J.* Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 2263–2266.
- St. John J.C.* Ooplasm donation in humans. The need to investigate the transmission of mitochondrial DNA following cytoplasmic transfer // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 1954–1958.
- St. John J.C., Lloyd R.E.I., Bowles E.J., Thomas E.C., El Shourbagy S.* The consequences of nuclear transfer for mammalian foetal development and offspring survival. A mitochondrial DNA perspective // *Reproduction.* – 2004. – **127**. – P. 631–641.
- Strassburger D., Friedler S., Raziel A., Kasterstein E., Schachter M., Ron-El R.* The outcome of ICSI of immature MI oocytes and rescued in vitro matured MII oocytes // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 1587–1590.
- Summers P.M., Campbell J.M., Miller M.W.* Normal in-vivo development of marmoset monkey embryos after trophoctoderm biopsy // *Hum. Reprod.* – 1988. – **3**. – P. 389–393.
- Sun F., Ko E., Martin R.H.* Is there a relationship between sperm chromosome abnormalities and sperm morphology? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2006. – **4**:1.
- Sun J.-G., Jurisicova A., Casper R.F.* Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro // *Biol. Reprod.* – 1997. – **56**. – P. 602–607.
- Sun Q.-Y., Schatten H.* Regulation of dynamic events by microfilaments during oocyte maturation and fertilization // *Reproduction.* – 2006. – **131**. – P. 193–205.
- Sun Q.-Y., Breitbart H., Schatten H.* Role of the MAPK cascade in mammalian germ cells // *Reprod. Fertil. Dev.* – 1999. – **11**. – P. 443–450.
- Sutcliffe A.G., D'Souza S.W., Cadman J., Richards B., McKinlay I.A., Lieberman B.* Minor congenital anomalies, major congenital malformations and development in children conceived from cryopreserved embryos // *Hum. Reprod.* – 1995a. – **10**. – P. 3332–3337.
- Sutcliffe A.G., D'Souza S.W., Cadman J., Richards B., McKinlay I.A., Lieberman B.* Outcome in children from cryopreserved embryos // *Arch. Dis. Child.* – 1995b. – **72**. – P. 290–293.
- Sutcliffe A.G., Peters C.J., Bowdin S., Temple K., Reardon W., Wilson L., Clayton-Smith J., Brueton L.A., Bannister W., Maher E.R.* Assisted reproductive therapies and imprinting disorders – a preliminary British survey // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 1009–1011.
- Sutton M.L., Gilchrist R.B., Thompson J.G.* Effects of in-vivo and in-vitro environments on the metabolism of the cumulus-oocyte complex and its influence on oocyte developmental capacity // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – **9**. – P. 35–48.
- Swales A.K.E., Spears N.* Genomic imprinting and reproduction // *Reproduction.* – 2005. – **130**. – P. 389–399.
- Tadir Y., Wright W.H., Vafa O., Liaw L.H., Asch R., Berns M.W.* Micromanipulation of gametes using laser microbeams // *Hum.*

Reprod. – 1991. – **6**. – P. 1011–1016.

Takeuchi T., Ergun B., Huang T.H., Rosenwaks Z., Palermo G.D. A reliable technique of nuclear transplantation for immature mammalian oocytes // Hum. Reprod. – 1999. – **14**. – P. 1312–1317.

Takeuchi T., Gong J., Veeck L.L., Rosenwaks Z., Palermo G.D. Preliminary findings in germinal vesicle transplantation of immature human oocytes // Hum. Reprod. – 2001. – **16**. – P. 730–736.

Takeuchi T., Neri Q.V., Katagiri Y., Rosenwaks Z., Palermo G.D. Effect of treating induced mitochondrial damage on embryonic development and epigenesis // Biol. Reprod. – 2005. – **72**. – P. 584–592.

Talbot P., Dandekar P. Perivitelline space: Does it play a role in blocking polyspermy in mammals? // Microsc. Res. Tech. – 2003. – **61**. – P. 349–357.

Tan S.L., Doyle P., Campbell S., Beral V., Rizk B., Brinsden P., Mason B., Edwards R.G. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1992. – **167**. – P. 778–784.

Tang S.S., Gao H., Robinson W.P., Ho Yuen B., Ma S. An association between sex chromosomal aneuploidy in sperm and an abortus with 45,X of paternal origin: possible transmission of chromosomal abnormalities through ICSI // Hum. Reprod. – 2004. – **19**. – P. 147–151.

Tarlatzis B.C., Bili H. Survey on intracytoplasmic sperm injection: report from the ESHRE ICSI Task Force. European Society of Human Reproduction and Embryology // Hum. Reprod. – 1998. – **13**, Suppl. 1. – P. 165–177.

Taylor K.J., Burns P.N., Wells P.N., Conway D.I., Hull M.G. Ultrasound Doppler flow studies of the ovarian and uterine arteries // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1985. – **92**. – P. 240–246.

Temple-Smith P.D., Southwick G.J., Yates C.A., Trounson A.O., de Kretser D.M. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF)

using sperm aspirated from the epididymis // J. In Vitro Fert. Embryo Transf. – 1985. – **2**. – P. 119–122.

Terada Y. Human sperm centrosomal function during fertilization, a novel assessment for male sterility // Hum. Cell. – 2004. – **17**. – P. 181–186.

Tesarik J. Fertilization of oocytes by injecting spermatozoa, spermatids and spermatocytes // Rev. Reprod. – 1996. – **1**. – P. 149–152.

Tesarik J., Greco E. The probability of abnormal preimplantation development can be predicted by a single static observation on pronuclear stage morphology // Hum. Reprod. – 1999. – **14**. – P. 1318–1323.

Tesarik J., Mendoza C., Testar J. Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes // N. Engl. J. Med. – 1995. – **333**. – P. 525.

Tesarik J., Junca A.M., Hazout A., Aubriot F.X., Nathan C., Cohen-Bacrie P., Dumont-Hassan M. Embryos with high implantation potential after intracytoplasmic sperm injection can be recognized by a simple, non-invasive examination of pronuclear morphology // Hum. Reprod. – 2000. – **15**. – P. 1396–1399.

Thangaraj K., Joshi M.B., Reddy A.G., Rasalkar A.A., Singh L. Sperm mitochondrial mutations as a cause of low sperm motility // J. Androl. – 2003. – **24**. – P. 388–392.

Thomas F.H., Vanderhyden B.C. Oocyte-granulosa cell interactions during mouse follicular development: regulation of kit ligand expression and its role in oocyte growth // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2006. – **4**. – P. 19.

Thomas F.H., Walters K.A., Telfer E.E. How to make a good oocyte: an update on in-vitro models to study follicle regulation // Hum. Reprod. Update. – 2003. – **9**. – P. 541–555.

Thomas F.H., Ethier J.-F., Shimasaki S., Vanderhyden B.C. Follicle-stimulating hormone regulates oocyte growth by modulation of expression of oocyte and granulosa cell factors // Endocrinology. – 2005. – **146**. – P. 941–949.

- Thompson J.R., Williams C.J.* Genomic imprinting and assisted reproductive technology: connections and potential risks // *Semin. Reprod. Med.* – 2005. – **23**. – P. 285–295.
- Thouas G.A., Trounson A.O., Jones G.M.* Developmental effects of sublethal mitochondrial injury in mouse oocytes // *Biol. Reprod.* – 2006. – **74**. – P. 969–977.
- Thurin A., Hardarson T., Hausken J., Jablonowska B., Lundin K., Pinborg A., Bergh C.* Predictors of ongoing implantation in IVF in a good prognosis group of patients // *Hum. Reprod.* – 2005. – **20**. – P. 1876–1880.
- Tournaye H., Devroey P., Liu J., Nagy Z., Lissens W., Van Steirteghem A.* Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens // *Fertil. Steril.* – 1994. – **61**. – P. 1045–1050.
- Tournaye H., Camus M., Goossens A., Liu J., Nagy P., Silber S., Van Steirteghem A.C., Devroey P.* Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia // *Hum. Reprod.* – 1995. – **10**, Suppl. 1. – P. 115–119.
- Toyama Y., Iwamoto T., Yajima M., Baba K., Yuasa S.* Decapitated and decaudated spermatozoa in man, and pathogenesis based on the ultrastructure // *Int. J. Androl.* – 2000. – **23**. – P. 109–115.
- Trounson A.* Spindle abnormalities in oocytes // *Fertil. Steril.* – 2006. – **85**. – P. 838.
- Trounson A., Mohr L.* Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo // *Nature.* – 1983. – **305**. – P. 707–709.
- Trounson A., Wood C., Kausche A.* In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients // *Fertil. Steril.* – 1994. – **62**. – P. 353–362.
- Tsai M.C., Takeuchi T., Bedford J.M., Reis M.M., Rosenwaks Z., Palermo G.D.* Alternative sources of gametes: reality or science fiction? // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 988–998.
- Turner R.M.O., Johnson L.R., Haig-Ladewig L., Gerton G.L., Moss S.B.* An X-linked gene encodes a major human sperm fibrous sheath protein, hAKAP82. Genomic organization, protein kinase A-RII binding, and distribution of the precursor in the sperm tail // *J. Biol. Chem.* – 1998. – **273**. – P. 32135–32141.
- Uehara T., Yanagimachi R.* Microsurgical injection of spermatozoa into hamster eggs with subsequent transformation of sperm nuclei into male pronuclei // *Biol. Reprod.* – 1976. – **15**. – P. 467–470.
- Utian W.H., Sheean L., Goldfarb J.M., Kiwi R.* Successful pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer from an infertile woman to a surrogate // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – **313**. – P. 1351–1352.
- Van Assche E., Staessen C., Vegetti W., Bonduelle M., Vandervorst M., Van Steirteghem A., Liebaers I.* Preimplantation genetic diagnosis and sperm analysis by fluorescence in-situ hybridization for the most common reciprocal translocation t(11;22) // *Mol. Hum. Reprod.* – 1999. – **5**. – P. 682–690.
- Van Blerkom J.* Sperm centrosome dysfunction: a possible new class of male factor infertility in the human // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2**. – P. 349–354.
- Van Blerkom J.* Mitochondria in human oogenesis and preimplantation embryogenesis: engines of metabolism, ionic regulation and developmental competence // *Reproduction.* – 2004. – **128**. – P. 269–280.
- Van Blerkom J., Henry G.* Oocyte dysmorphism and aneuploidy in meiotically mature human oocytes after ovarian stimulation // *Hum. Reprod.* – 1992. – **7**. – P. 379–390.
- Van Blerkom J., Antczak M., Schrader R.* The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollic-

- ular blood flow characteristics // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 1047–1055.
- Van Blerkom J., Sinclair J., Davis P.* Mitochondrial transfer between oocytes: potential applications of mitochondrial donation and the issue heteroplasmy // *Hum. Reprod.* – 1998. – **13**. – P. 2857–2868.
- Van Blerkom J., Davis P., Mathwig V., Alexander S.* Domains of high-polarized and low-polarized mitochondria may occur in mouse and human oocytes and early embryos // *Hum. Reprod.* – 2002. – **17**. – P. 393–406.
- Van Blerkom J., Davis P., Alexander S.* Inner mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$), cytoplasmic ATP content and free Ca^{2+} levels in metaphase II mouse oocytes // *Hum. Reprod.* – 2003. – **18**. – P. 2429–2440.
- Van Blerkom J., Cox H., Davis P.* Regulatory roles for mitochondria in the peri-implantation mouse blastocyst: possible origins and developmental significance of differential $\Delta\Psi_m$ // *Reproduction*. – 2006. – **131**. – P. 961–976.
- Van Der Zwalmen P., Bertin-Segal G., Geerts L., Debauche C., Schoysman R.* Sperm morphology and IVF pregnancy rate: comparison between Percoll gradient centrifugation and swim-up procedures // *Hum. Reprod.* – 1991. – **6**. – P. 581–588.
- Vanderzwalmen P., Lejeune B., Nijs M., Segal-Bertin G., Vandamme B., Schoysman R.* Fertilization of an oocyte microinseminated with a spermatid in an in vitro fertilization programme // *Hum. Reprod.* – 1995. – **10**. – P. 502–503.
- Van Montfoort A.P.A., Dumoulin J.C.M., Kester A.D.M., Evers J.L.H.* Early cleavage is a valuable addition to existing embryo selection parameters: a study using single embryo transfers // *Hum. Reprod.* – 2004. – **19**. – P. 2103–2108.
- Van Steirteghem A.C., Nagy Z., Joris H., Liu J., Staessen C., Smits J., Wisanto A., Devroey P.* High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1993. – **8**. – P. 1061–1066.
- Van Steirteghem A., Bonduelle M., Devroey P., Liebaers I.* Follow-up of children born after ICSI // *Hum. Reprod. Update*. – 2002. – **8**. – P. 111–116.
- Van Uem J.F.H.M., Siebzehnruhl E.R., Schuh B., Koch R., Trotnow S., Lang N.* Birth after cryopreservation of unfertilized oocytes // *Lancet*. – 1987. – **1**. – P. 752–753.
- Van Waart J., Kruger T.F., Lombard C.J., Ombelet W.* Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review // *Hum. Reprod. Update*. – 2001. – **7**. – P. 495–500.
- Veeck L.L.* An atlas of human gametes and conceptuses. – New York etc.: The Parthenon Publishing Group, 1999. – 215 p.
- Veeck L.L., Wortham J.W. Jr., Witmyer J., Sandow B.A., Acosta A.A., Garcia J.E., Jones G.S., Jones H.W. Jr.* Maturation and fertilization of morphologically immature oocytes in a program of in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 1983. – **39**. – P. 594–602.
- Vegetti W., Van Assche E., Frias A., Verheyen G., Bianchi M.M., Bonduelle M., Liebaers I., Van Steirteghem A.* Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescence in situ hybridization in infertile men // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 351–365.
- Veiga A., Sandalinas M., Benkhalifa M., Boada M., Carrera M., Santalo J., Barri P.N., Menezo Y.* Laser blastocyst biopsy for preimplantation diagnosis in the human // *Zygote*. – 1997. – **5**. – P. 351–354.
- Vendrell J.M., Garcia F., Veiga A., Calderon G., Egozcue S., Egozcue J., Barri P.N.* Meiotic abnormalities and spermatogenic parameters in severe oligoasthenozoospermia // *Hum. Reprod.* – 1999. – **14**. – P. 375–378.
- Verde F., Dogterom M., Stelzer E., Karsenti E., Leibler S.* Control of microtubule dynamics and length by cyclin A- and cyclin B-dependent kinases in *Xenopus* egg extracts // *J. Cell Biol.* – 1992. – **118**. – P. 1097–1108.

Verlinsky Y., Ginsberg N., Lifchez A., Valle J., Moise J., Strom C.M. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis // *Hum. Reprod.* – 1990. – **5**. – P. 826–829.

Verlinsky Y., Lerner S., Illkevitch N., Kuznetsov V., Kuznetsov I., Cieslak J., Kuliev A. Is there any predictive value of first polar body morphology for embryo genotype or developmental potential? // *Reprod. Biomed. Online* – 2003. – **7**. – P. 336–341.

Vernaev V., Tournaye H., Osmanagaoglu K., Verheyen G., Van Steirteghem A., Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia // *Fertil. Steril.* – 2003. – **79**. – P. 529–533.

Vernaev V., Verheyen G., Goossens A., Van Steirteghem A., Devroey P., Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 1551–1554.

Visser D.S., Fourie F.R. The applicability of the cumulative embryo score system for embryo selection and quality control in an in-vitro fertilization/embryo transfer programme // *Hum. Reprod.* – 1993. – **8**. – P. 1719–1722.

Voullaire L., Slater H., Williamson R., Wilton L. Chromosome analysis of blastomeres from human embryos by using comparative genomic hybridization // *Hum. Genet.* – 2000. – **106**. – P. 210–217.

Wada I., Macnamee M.C., Wick K., Bradfield J.M., Brinsden P.R. Birth characteristics and perinatal outcome of babies conceived from cryopreserved embryos // *Hum. Reprod.* – 1994. – **9**. – P. 543–546.

Wang W.-H., Meng L., Hackett R.J., Keefe D.L. Developmental ability of human oocytes with or without birefringent spindles imaged by Polscope before insemination // *Hum. Reprod.* – 2001a. – **16**. – P. 1464–1468.

Wang W.-H., Meng L., Hackett R.J., Odenbourg R., Keefe D.L. The spindle observation and its relationship with fertilization after

intracytoplasmic sperm injection in living human oocytes // *Fertil. Steril.* – 2001b. – **75**. – P. 348–353.

Wassarman P.M. Zona pellucida glycoproteins // *Ann. Rev. Biochem.* – 1988. – **57**. – P. 415–442.

Weier H.-U., Munne S., Fung J. Patient-specific probes for preimplantation genetic diagnosis of structural and numerical aberrations in interphase cells // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1999. – **16**. – P. 182–191.

Wells D., Delhanty J.D.A. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – **6**. – P. 1055–1062.

Wennerholm U.-B., Bergh C., Hamberger L., Westlander G., Wikland M., Wood M. Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 1189–1194.

WHO laboratory manual for the examination of human sperm and semen-cervical mucus interaction. – WHO, 4-th ed. – Cambridge: Univ. Press, 1999. – 128 p.

Wilding M., Dale B., Marino M., di Matteo L., Alviggi C., Pisaturo M.L., Lombardi L., De Placido G. Mitochondrial aggregation patterns and activity in human oocytes and preimplantation embryos // *Hum. Reprod.* – 2001. – **16**. – P. 909–917.

Williams W.W. Male sterility due to centriolar-mitochondrial disease of the spermatozoa // *J. Urol.* – 1950. – **64**. – P. 614–617.

Wilton L. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early human embryos: a review // *Prenat. Diagn.* – 2002. – **22**. – P. 512–518.

Wilton L. Preimplantation genetic diagnosis and chromosome analysis of blastomeres using comparative genomic hybridization // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – **11**. – P. 33–41.

- Wilton L., Williamson R., McBain J., Edgar D., Voullaire L. Birth of a healthy infant after preimplantation confirmation of euploidy by comparative genomic hybridization // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – **345**. – P. 1537–1541.
- Wittemer C., Bettahar-Lebugle K., Ohl J., Rongieres C., Nisand I., Gerlinger P. Zygote evaluation: an efficient tool for embryo selection // *Hum. Reprod.* – 2000. – **15**. – P. 2591–2597.
- Wykes S., Krawetz S.A. The structural organization of sperm chromatin // *J. Biol. Chem.* – 2003. – **278**. – P. 29471–29477.
- Xia P. Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 1750–1755.
- Yurov Y.B., Mitkevich S.P., Alexandrov I.A. Application of cloned satellite DNA sequences to molecular-cytogenetic analysis of constitutive heterochromatin heteromorphisms in man // *Hum. Genet.* – 1987. – **76**. – P. 157–164.
- Yurov Y.B., Saias M.J., Vorsanova S.G., Erny R., Soloviev I.V., Sharonin V.O., Guichaoua M.R., Luciani J.M. Rapid chromosomal analysis of germ-line cells by FISH: an investigation of an infertile male with large-headed spermatozoa // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – **2**. – P. 665–668.
- Zhao Y., Li Q., Yao C., Wang Z., Zhou Y., Wang Y., Liu L., Wang Y., Wang L., Qiao Z. Characterization and quantification of mRNA transcripts in ejaculated spermatozoa of fertile men by serial analysis of gene expression // *Hum. Reprod.* – 2006. – **21**. – P. 1583–1590.
- Ziebe S., Petersen K., Lindenberg S., Andersen A.-G., Gabrielsen A., Andersen A.N. Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* – 1997. – **12**. – P. 1545–1549.
- Zini A., Libman J. Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction // *CMAJ.* – 2006. – **175**. – P. 495–500.
- Zini A., Bielecki R., Phang D., Zenzes M.T. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men // *Fertil. Steril.* – 2001. – **75**. – P. 674–677.