

В.С. Корсак

Отделение вспомогательных репродуктивных технологий, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ОТ ОПЫТОВ С ИСКУССТВЕННЫМ ОПЛОДОТВОРЕНИЕМ КРОЛИКОВ ДО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

■ В статье отражен вклад Д.О. Отта и сотрудников оттовского института в становление и развитие вспомогательных репродуктивных технологий.

■ **Ключевые слова:** история, терапия женского и мужского бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО, ИКСИ, ПЕЗА, криоконсервация гамет и эмбрионов, донорство спермы, донорство ооцитов, суррогатное материнство, преимплантационная диагностика, беременность после преодоления бесплодия

В основе феноменальных достижений современных вспомогательных репродуктивных технологий лежат исследования, начатые в XIX веке. После открытия Карлом Бэрром (1827) роли яйцеклетки млекопитающих в репродукции [1] наступил новый этап в изучении оплодотворения и практического использования достижений эмбриологии. Важные пионерские исследования в этой области были сделаны Дмитрием Оскаровичем Оттом. На заседании лейпцигского акушерского общества (Gesellschaft für Geburtshilfe) 15 мая 1882 года Д.О. Отт выступил с докладом о работах по искусственному оплодотворению кроликов [2]. В.С. Груздев в своей статье, посвященной «искусственному оплодотворению яиц млекопитающих» писал: «Профессор Отт брал семя кролика и вводил его крольчихе в брюшную полость неподалеку от яичников; ... Всех опытов он произвел 16: 14 на крольчихах, которые родили не далее, как за 2 дня до опыта, и 2 — на таких, у которых со времени последнего помета прошло более продолжительное время. 15 опытов дали отрицательный результат; в одном же последовала беременность, и при том внутриматочная» [3]. В 80-е годы XX столетия, в период становления экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), идея Д.О. Отта нашла свое развитие в клинической практике. Из-за неудач с оплодотворением *in vitro* Патрик Стептоу и Роберт Эдвардс [4] стали вводить сперму и яйцеклетки в фаллопиевы трубы больных, страдающих бесплодием. Этот метод вошел во вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) под аббревиатурой ГИФТ и стал важным этапом в создании технологии ЭКО.

В стенах современного оттовского института научно-исследовательская работа в области искусственного оплодотворения ооцитов человека началась в 1975 году с создания группы раннего эмбрионеза человека. Экспериментальные исследования по изучению фолликуло- и оогенеза велись под руководством проф. А.И. Никитина. В 1984 г. в институте вплотную подошли к внедрению накопленных знаний и опыта в практику лечения трубной формы бесплодия. Работу клиницистов возглавлял проф. Г.А. Савицкий. В течение 1984–1986 годов Р.Д. Ивановой было произведено 119 лапароскопий, в результате которых получено 159 ооцитов. Из 77 ооцитов, отобранных для инсеминации по морфологическим признакам зрелости, оплодотворился и впоследствии дал дробящийся зародыш 51 ооцит. Перенос эмбрионов в полость матки был осуществлен 37 женщинам (29 — по одному эмбриону и 8 — по 2). У одной из этих женщин наступила беременность [5].

27 ноября 1986 года в НИИ АиГ им. Д.О. Отта родился мальчик — первый ребенок «из пробирки» в Санкт-Петербурге (тогдашнем Ленинграде). Он оказался вторым ребенком в СССР, появившимся на свет в результате успешного применения метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Первой была девочка, родившаяся в Москве на 8 месяцев раньше.

С началом перестройки практически прекратилось государственное финансирование ЭКО. Эффективность метода остава-

лась крайне низкой, частота наступления беременности не превышала 10%. Руководством института был проведен анализ сложившейся ситуации. Стало очевидным, что дальнейшее развитие этого метода лечения бесплодия невозможно без коренных изменений в организации работы с пациентами, в обеспечении эмбриологической части программы современными расходными материалами (лабораторной посудой, культуральными средами и пр.), без замены устаревшего оборудования. Осуществление необходимой модернизации и реорганизации требовало больших материальных затрат, непосильных для бюджета института в эпоху перестройки. Уход в начале 1993 года руководителя лаборатории и 3 сотрудников поставил еще одну проблему — создание нового коллектива. Проще было закрыть это направление в деятельности ИАГ. Невозможно переоценить роль академика РАМН профессора Э.К. Айламазяна, сохранившего лабораторию. Более того, под его руководством была начата работа по выходу из кризиса.

В марте 1993 года отделение экстракорпорального оплодотворения было выделено в самостоятельное подразделение, в которое вошла группа раннего эмбриогенеза человека. В это же время в рамках международного сотрудничества был заключен договор с институтом репродуктивной генетики, Чикаго, США. Президент этого института Юрий Верлинский к тому времени уже был одним из мировых лидеров в области преимплантационной генетической диагностики. В соответствии с достигнутыми договоренностями чикагская сторона осуществила дооснащение отделения аппаратурой, обеспечила бесперебойное снабжение всем необходимым, провела обучение и переподготовку сотрудников. В результате капитального ремонта трехэтажного корпуса 4 литер А стало возможным не только вести амбулаторный прием и консультирование, но и оказывать все виды акушерской и гинекологической помощи в комфортных условиях, отвечающих самым высоким требованиям. Тем самым был создан комплекс, обеспечивающий все виды диагностики и лечения бесплодия от эндовидеохирургии до ВРТ, ведение беременности и родов после преодоления бесплодия, наблюдение за новорожденными. Отделение стало называться отделением вспомогательных репродуктивных технологий.

Для решения многочисленных организационных проблем в мае 1993 года был создан центр репродукции ЭКО, впоследствии переименованный в международный центр репродуктивной медицины (МЦРМ). В рамках научно-производственного объединения к научной и клинической работе были привлечены сотрудники кафедры акушерства и гинекологии

Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова. Так произошло соединение вековых традиций, знания и опыта, накопленного в стенах колыбели отечественного акушерства, с новейшими достижениями западных технологий.

Уже первый месяц работы в новых условиях показал, что все усилия были не напрасны, впервые удалось достичь 20% в частоте наступления беременности.

В течение прошедших 10 лет врачами и эмбриологами отделения и МЦРМ было не только проведено более 4,5 тысяч лечебных циклов ВРТ, но и велась интенсивная научно-исследовательская работа по совершенствованию лабораторного и клинического этапов ЭКО. На основании проведенных исследований, касавшихся процессов в эндометрии при индукции суперовуляции, особенностей фолликулогенеза и ответа яичников на стимуляцию, эффективности процедур при различных формах бесплодия, были внесены важные изменения в мониторинг индукции суперовуляции, разработаны оригинальные критерии завершения стимуляции яичников и введения ХГ, внедрены новые схемы, методы и программы ВРТ. Результаты этих исследований оформлены и успешно защищены в 5 кандидатских и 2 докторских диссертациях, а также в 123 научных публикациях, в многочисленных докладах и выступлениях на национальных и международных семинарах, симпозиумах, конференциях, конгрессах и форумах.

Самым главным итогом минувшего десятилетия явилось то, что ЭКО стало признанным высокоэффективным методом преодоления бесплодия. Средняя частота наступления беременности у наших пациенток в течение уже более 4 лет находится на уровне лучших мировых достижений и превышает 40% (макс. 47,8%, мин. 43,5%), в то время как среднеевропейские результаты остаются ниже 30% [6].

Впервые в России и странах бывшего СССР нашими сотрудниками был создан банк доноров спермы и ооцитов; в 1995 году родились первые дети в программе ИКСИ [7] и суррогатного материнства [8].

Современное оборудование и внедрение новейших микроманипуляционных технологий, в частности, инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ), разрешили проблему преодоления тяжелых форм мужского бесплодия. На сегодня доля ИКСИ составляет более 25% всех лечебных циклов ВРТ, а частота наступления беременности такая же, как в классическом ЭКО. Сотрудничество с кафедрой урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (зав. кафедрой профессор С.Х. Аль Шукри, ассистент канд. мед. наук И.А. Корнеев) позво-

лило нам внедрить забор сперматозоидов из яичка и его придатка — операции ПЕЗА, МЕЗА, ТЕЗА. С 1998 г. в центре выполнено более 100 таких операций. Накопленный опыт свидетельствует о высокой эффективности этого метода. По нашим данным, при сохраненном сперматогенезе применение чрескожных биопсий органов мошонки в сочетании с ИКСИ позволяет от мужчин с азооспермией получить беременность в 50 % случаев [9].

До настоящего времени программа «Суррогатное материнство» остается уникальной во многих отношениях. Специалистами отделения ВРТ и МЦРМ определен объем обследования суррогатных матерей, разработаны: алгоритм проведения программы, критерии отбора, медицинские показания, а также целый ряд юридических документов, которые были приняты Советом Российской Ассоциации Репродукции Человека [10] и вошли в регламентирующие документы МЗ РФ [11].

На 1 декабря 2003 года, начиная с 1995 года, к нам обратилось 35 пар, нуждающихся в помощи суррогатной матери. Возраст бесплодных пациенток колебался от 25 до 47 лет. Показаниями к программе «Суррогатное материнство» в 68,6 % случаев было отсутствие матки, сочетание соматической и гинекологической патологии встречалось у 31,4 % бесплодных женщин. Только две пары имели детей. Почти у половины супружеских пар (48,6 %) при первой попытке ЭКО суррогатными матерями были родственники или знакомые. В настоящее время в центре создан «Банк суррогатных матерей» из здоровых женщин до 35 лет, имеющих собственных детей и желающих помочь бездетным парам. Количество попыток ЭКО с использованием суррогатной матери в среднем равняется 2,2 (от 1 до 7). Частота наступления беременности в программе «Суррогатное материнство» составила 27,9 % на попытку ЭКО и 54,3 % на число бесплодных супружеских пар. Частота многоплодия — 47,4 %. В программе «Суррогатное материнство» родилось 23 живых ребенка: семь двоен и одна тройня. Беременность у суррогатных матерей прервалась в 31,6 % случаев. Проблема невынашивания, очевидно, в значительной степени обусловлена высокой частотой многоплодия и достаточно зрелым возрастом генетических родителей.

Накопленный опыт по ведению беременностей у суррогатных матерей позволил нам сделать следующие выводы. Во-первых, в связи с высокой частотой имплантации и соответственно многоплодия, в программе «Суррогатное материнство» необходимо уменьшить количество переносимых эмбрионов до двух или одного. Во-вторых, в критерии отбора плодов, подлежащих редукции, следует включить локализацию плодного яйца, имея в виду возмож-

ность профилактики формирования предлежания плаценты у предлежащего к внутреннему зеву цервикального канала плодного яйца [12].

К достижениям коллектива, бесспорно, следует отнести реализацию донорских программ для борьбы с абсолютным бесплодием, обусловленным отсутствием или функциональной непригодностью гамет.

В мире нет единого взгляда на правовые и медицинские аспекты донорства. Долгое время в отечественной медицинской практике рассматривалось только донорство нативной спермы и отсутствовали регламентирующие документы по критериям отбора и обследования доноров яйцеклеток. Отделение ВРТ и МЦРМ стали первыми, кто создал «Банк криоконсервированной донорской спермы». С самого начала работы мы были сторонниками использования только криоконсервированной спермы донора. Такой подход имеет важные преимущества: возможность разделения во времени донора и реципиента, обеспечение технологии ИИ и ЭКО, независимо от времени визита донора; полноценный бактериологический контроль за донорским материалом, повторное обследование доноров для выявления СПИДа, сифилиса, гепатита и других инфекций, что является необходимым условием в профилактике распространения этих болезней. Эта позиция была поддержана российской ассоциацией репродукции человека и МЗ РФ, что нашло отражение в указанных выше документах [11].

В течение многих лет наши сотрудники при поддержке академика Э.К. Айламазяна вели борьбу с остаточным принципом в донорстве яйцеклеток, считая его недопустимым в связи с современными возможностями криоконсервации яйцеклеток и эмбрионов. В эти годы нами был создан первый в СНГ «Банк доноров ооцитов», в который вошли уже более 200 специально обследованных женщин в возрасте от 20 до 33 лет [13].

Всего с 1995 года донорскими яйцеклетками воспользовались 95 супружеских пар. Возраст бесплодных пациенток колебался от 26 до 57 лет. Показаниями к программе «Донорство яйцеклеток» в 64,9 % случаев было отсутствие овариальной функции, недостаточный ответ яичников. Плохое качество яйцеклеток и неудачные попытки ЭКО были показанием к донорству яйцеклеток у 35,1 % пациенток. Только 18 (17,9 %) супружеских пар имели детей. Донорами яйцеклеток были родственники или знакомые у 15 (15,8 %) супружеских пар. Количество попыток ЭКО с использованием донорских яйцеклеток колебалось от одной до пяти. Частота наступления беременности в программе «Донорство яйцеклеток» составила 52,9 % на попытку ЭКО. Частота многоплодия оказалась 48,4 %, причем тройни встречались среди всех беремен-

ных с частотой 12,9%. Беременность у реципиенток прервалась в 12,9% случаев. В программе «Донорство яйцеклеток» родилось 45 живых детей: 13 двоен и две тройни. Практические рекомендации, разработанные нашими сотрудниками по осуществлению программы «Донорство яйцеклеток», включены в материалы указанного выше приказа МЗ РФ [11].

Особый научный и практический интерес представляет решение проблемы абсолютного бесплодия у группы больных с дисгенезией гонад с помощью донорских ооцитов в рамках программы экстракорпорального оплодотворения. В результате успешного проведения программы донорства яйцеклеток у больной с кариотипом 46XY и ведения беременной сотрудниками родового отделения НИИ АиГ им Д.О. Отта в 1999 г. впервые в СНГ произошли роды двойней у больной с тестикулярной дисгенезией гонад. Как писал профессор Г.А. Савицкий: «Этот случай явился не только ярким, буквально фантастическим достижением современной репродуктологии, но и показывает необходимость осмысления и обсуждения ряда теологических, биологических и медицинских проблем, от решения которых возможно будет зависеть прогресс не только чистой репродуктологии, но и ряда фундаментальных аспектов биологии человека» [14]. На сегодняшний день нам удалось подарить счастье материнства еще одной больной с дисгенезией гонад и больной с синдромом Шершевского–Тернера.

Важным событием, вызвавшим большой интерес у коллег, стали наши результаты в области криоконсервации эмбрионов, представленные на XII международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», Санкт-Петербург, 3–5 сентября 2003 года. В последние годы мы перешли к 120-часовому культивированию и переносу 2-х эмбрионов. Увеличение периода культивирования до стадии бластоцисты обладает целым рядом важных преимуществ, таких как: перспективная оценка эмбрионов становится точнее, перенос эмбрионов в полость матки по времени соответствует этому моменту при естественном транспорте, возрастает частота имплантации, что позволяет переносить меньшее число эмбрионов, не снижая вероятность наступления беременности. Так, по результатам работы за 2002 и первую половину 2003 года при переносе на 5-й день культивирования двух эмбрионов на стадии бластоцисты частота наступления беременности составила 65,7%.

С целью обеспечить оптимальное для пациента использование избыточных эмбрионов хорошего качества нашими сотрудниками были разработаны методы эффективной криоконсервации бластоцист. Частота выживаемости

бластоцист составила 78%, а частота наступления беременности — 37%. При этом если хотя бы одна из перенесенных бластоцист имела максимальную оценку по используемой нами морфологической классификации, то частота наступления беременности возрастала до 53%.

Это позволяет сделать заключение о том, что криоконсервация бластоцист приводит к оптимизации использования всех жизнеспособных эмбрионов, полученных в одном цикле, увеличивает шансы наступления беременности без дополнительной стимуляции яичников и, как следствие, позволяет перейти к переносу одного эмбриона в цикле.

В то время как криоконсервация человеческих эмбрионов на разных стадиях развития широко применяется в клинической практике, замораживание — оттаивание ооцитов остается привлекательной, но недостаточно отработанной технологией. Как оказалось, зрелые человеческие ооциты достаточно чувствительны к воздействию криопротекторов и к самому процессу замораживания — оттаивания. Одним из самых последних достижений международного сотрудничества отделения ВРТ института является успешная отработка технологии криоконсервации и оплодотворения размороженных ооцитов, которая обеспечивает возможность длительного сохранения ооцитов жизнеспособными. Всего был разморожен 51 ооцит. Остались жизнеспособными после удаления криопротектора и культивирования в течение часа 45 (88%); успешно оплодотворились 39 (87%). В итоге на шестые сутки было получено 7 бластоцист. Частота формирования бластоцист в опыте была равна 36,8%, что несколько ниже среднего показателя в нашем центре — 50–55%.

С использованием размороженных ооцитов по данной методике проведено 6 циклов ЭКО и получено 2 клинические беременности, что указывает на приемлемость внедрения криоконсервации ооцитов в клиническую практику.

Полученные результаты показали, что замораживание не влияет на биологическую способность ооцитов к оплодотворению, тем самым открывая путь к использованию криоконсервации ооцитов или ткани яичника у заинтересованных в сохранении репродуктивной функции больных, которым предстоит кастрация, химио- или рентгенотерапия. Криоконсервация ооцитов позволила бы упростить процедуру донорства ооцитов в программах ЭКО, поскольку сняла бы пространственную и временную зависимость реципиента ооцитов от их донора.

Еще в сентябре 1993 года были проведены первые циклы ЭКО и преимплантационной диагностики на муковисцидоз у 8 супружеских пар. Однако беременность не удалось полу-

чить ни в одном случае (из-за финансовых проблем дальнейшие работы в этой области были перенесены на Кипр). Результатом совместной работы сотрудников нашего центра (врач Э.В. Исакова) и чикагского института репродуктивной генетики стало рождение в 1996 году первого в мире здорового ребенка после преимплантационной генетической диагностики эмбрионов супружеской пары больных талассемией.

Одним из главных показателей эффективности лечения бесплодия с помощью ВРТ является частота завершения беременности родами. Исследования, проведенные совместно с сотрудниками дородового отделения ИАГ, отделения физиологии и патологии новорожденных, кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, показали, что течение беременности и родов, развитие плода и состояние новорожденных у женщин, страдавших длительным бесплодием, которое было преодолено с помощью программ ВРТ, имеет ряд важных особенностей. В частности, было установлено, что невынашивание в этой группе беременных превышает 60%, перинатальная патология среди доношенных детей достигает 34 и 65% среди недоношенных. Ведущее место в перинатальной патологии как доношенных, так и недоношенных детей занимает внутриутробная инфекция. Частота ее у доношенных значительно превышает данный показатель у детей контрольных групп, родившихся в НИИ АиГ в 5–8 раз.

Среди доношенных детей частота гипотрофии в 5–10 раз выше, чем в контрольных группах. Более высокая частота гипотрофии среди новорожденных группы ЭКО (7,3%) связана с хронической плацентарной недостаточностью и большим числом многоплодных беременностей.

Проведенный анализ показал, что неблагоприятному исходу беременности в группе женщин, у которых бесплодие было преодолено с помощью ВРТ, способствует целый ряд отягчающих факторов: поздний репродуктивный возраст женщин, длительное бесплодие, отягченный гинекологический и соматический анамнез и многоплодие.

С целью оптимизации исходов беременностей была разработана и внедрена в клиническую практику комплексная программа по ведению беременных и перинатальной охране плода [15], которая позволила в группе ВРТ добиться того, что нормальными срочными родами в 2002 году закончилось 90% наступивших беременностей.

В 2003 году совместно с лабораторией пренатальной диагностики и институтом Цитологии РАН начата работа по культивированию эмб-

риональных стволовых клеток человека (ЭСК). К настоящему времени отработана технология и получено 4 постоянных линии ЭСК, что можно считать весьма обнадеживающим результатом [16].

Прошло почти 122 года со дня доклада профессора Д.О. Отта об опытах по искусственному оплодотворению кроликов. Работа, начатая Дмитрием Оскаровичем, привела к созданию целого направления в медицине — репродуктологии. Институтом в этой области пройден гигантский путь. Результаты работы нескольких поколений врачей и биологов вызывают уважение и гордость. Прогноз — самая сложная задача, но уже очевидно, что в обозримом будущем результативность лечения методами ВРТ возрастет, созревание ооцитов в культуре (*in vitro maturation* — *IVM*), криоконсервация ткани яичника и яичка войдут в клиническую практику и сделают возможным сохранение генофонда больным, которые должны подвергнуться кастрации; с помощью ВРТ и клеточных технологий терапия болезней станет совершенно иной.

Литература

1. Бэр К.М. Epistola de ovi mamalium ethominis genesi // Лпц., 1927.
2. Centralblatt fur Gynakologie // 1882. — № 3.
3. Груздев В.С. Опыты с искусственным оплодотворением яиц млекопитающих // Врач. — 1897. — № 42. — С. 1199.
4. Edwards R.G. The early days in vitro fertilization // Pioneers in In Vitro Fertilisation / Ed A.Th. Alberda, R.A. Gan, H.M. Vemer. — London, New-York: The Parthenon Publishing Group. — 1995. — P. 23.
5. Никитин А.И., Китаев Э.М., Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Калашникова Е.П., Устинкина Т.И. Экстракорпоральное оплодотворение у человека с последующей успешной трансплантацией эмбриона и рождением ребенка // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1987. — № 10. — С. 39–43.
6. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE // Hum. Reprod. — 2002. — 17. — P. 3260–3274.
7. Каменецкая Ю.К., Жуковская С.В., Тишкевич О.Л., Семенов А.В., Каменецкий Б.А., Верлинский Ю.С. Первый опыт успешного применения интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) при тяжелых формах мужского бесплодия // Проблемы репродукции. — 1996. — № 2. — С. 51–53.
8. Корсаков В.С., Исакова Э.В., Аржанова О.Н., Воробьева О.А., Цирюльников М.В. Первый в России опыт осуществления программы суррогатного материнства // Проблемы репродукции. — 1996. — № 2. — С. 46–49.
9. Корнеев И.А., Халь-Шукри С. Применение TESA и PESA при азооспермии // Мужское здоровье. Всероссийская конференция. 19–21 ноября 2003 года. Материалы конференции — М., 2003. — С. 20–21.
10. Айламазян Э.К., Здановский В.М., Корсаков В.С., Исакова Э.В. и др. О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), редукции плодов при многоплодной беременности и преимплантационной диагностики наследственных болезней // Пособие для врачей. — СПб.: РАРЧ, 2000. — 48 с.
11. Приказ МЗ РФ № 67 от 26.02.2003.

12. *Исакова Э.В., Корсак В.С., Громыко Ю.Л.* Опыт реализации программы «Суррогатное материнство» // Проблемы репродукции.— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 23–28.
13. *Айламазян Э.К., Верлинский Ю.С., Исакова Э.В., Шляхтенко Т.Н.* Первый банк доноров яйцеклеток и реализация программы «Донорство ооцитов» // Журнал акушерства и женских болезней.— 2000.— Вып. 1.— Т. XLIX.— С. 23–27
14. *Исакова Э.В., Корсак В.С., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н.* Беременность и роды при дисгенезии гонад // Проблемы репродукции.— 2000.— Вып. 2.— С. 29–30.
15. *Громыко Ю.Л., Исакова Э.В., Корсак В.С.* Алгоритм ведения и исходы беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы репродукции.— Т. 9, № 3.— 2003.— С. 40–42.
16. *Крылова Т.А., Зенина В.В., Баранов В.С., Бичева Н.К. и др.* Получение и характеристика постоянных линий эмбриональных стволовых клеток человека // Цитология — Т. 45, № 12.— 2003.— С. 1172–1174.

FROM EXPERIENCES ON ARTIFICIAL REPRODUCTION OF RABBITS TO AUXILIARY REPRODUCTION TECHNOLOGIES

Korsak V.S.

■ **The summary:** The contribution of the Ott institute collaborators in formation and development of auxiliary reproduction technologies is elucidated in this article.

■ **Key words:** history, therapy of woman's or man's sterility, auxiliary reproduction technologies, EKO, ICSI, PEZA, cryo-conservation of gametes and embryones, sperm donorship, oocyte donorship, substitute motherhood, pre-implant diagnostics, pregnancy after overcoming sterility