

## POROD, KTERÝ SE ZAPSAL DO DĚJIN

EVA BENEŠOVÁ

*Ústav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
Eva.Benesova@vscht.cz*

Klíčová slova: asistovaná reprodukce, *in vitro* fertilizace

### Obsah

1. Úvod – Když se narodila Louisa
2. Definice asistované reprodukce a princip *in vitro* fertilizace
3. Modernizace *in vitro* fertilizace
4. Preimplantační genetická diagnostika
5. Úspěšnost asistované reprodukce
6. Rizika a etické problémy spojené s asistovanou reprodukcí
7. Závěr

### 1. Úvod – Když se narodila Louisa

Psal se rok 2010, když byla udělena Nobelova cena za lékařství a fyziologii britskému fyziologu Robertu Edwardsovi. Nejen jeho zásluhou přišlo v současné době na svět již více než 5 milionů dětí pomocí metody umělého (nebo též mimotělního) oplodnění, běžně označovaného zkratkou IVF (z angl. *in vitro* fertilization). Letos uplyne 40 let od chvíle, kdy na svět přišlo první dítě touto metodou. Jednalo se o Louise Joy Brownovou a její narození v létě roku 1978 znamenalo překročení jednoho z mezníků moderní medicíny<sup>1,2</sup>.

Najít přesné počátky asistované reprodukce je složitější, než by se na první pohled mohlo zdát. První krok byl vlastně udělán již ve chvíli, kdy si lidé byli schopni odpovědět na otázku, jaká je funkce vajíčka a spermie a jak funguje proces oplodnění. Ve druhé fázi výzkumu bylo nutné definovat příčiny potíží a teprve na to mohly navazovat pokusy, které měly za úkol poruchy plodnosti řešit. To vše představovalo léta pokusů – více či méně úspěšných – jak na laboratorních zvířatech, tak na lidech. Konečný úspěch, kterého se lidstvo dočkalo ve výše zmiňovaném roce 1978, je tedy zásluhou mnoha vědeckých týmů, jejichž snaha vedla k tolik potřebným dílčím informacím<sup>3–5</sup>. Na počátku své vědecké kariéry byl i embryolog Robert Edwards konfrontován s řadou problémů a jeho výzkum se týkal mnoha základních principů nezbytných pro pochopení celého procesu zrání, oplodnění a nidace vajíčka. Svůj

profesní život spojil s gynekologem Patrickem Steptem, průkopníkem laparoskopie, tedy metody, pomocí které byla v počátcích IVF odebírána vajíčka. Řadu svých objevů společně publikovali v časopisech *Nature* a *Lancet*<sup>6–8</sup>. Nicméně, jak již bylo zmíněno výše, problematikou asistované reprodukce se v té době zabývalo několik vědeckých týmů a nechybělo mnoho a prvenství v IVF nemusela držet Velká Británie, ale např. Austrálie nebo USA (cit.<sup>5,9,10</sup>). To potvrzuje i skutečnost, že po narození Louisy Brownové následovaly úspěch Velké Británie v rychlém sledu i další země, mimo jiné právě Austrálie a USA, dále pak např. Francie a Švédsko<sup>3,11</sup>. Z našeho (československého) pohledu je velmi zajímavá skutečnost, že navzdory politické izolaci naše věda a medicína držela krok se světem a první dítě počaté metodami asistované reprodukce se narodilo v roce 1982 v Brně na Gynekologicko-porodnické klinice v Brně na Obilním trhu<sup>12</sup>. Za všechny, kteří se na tomto prvenství zasloužili, jmenujme profesora Ladislava Pilku. Zásluhy profesora Ladislava Pilky o léčbu pomocí asistované reprodukce s nadsázkou pěkně vystihuje věta „Bůh stvořil Adama a Evu a brněnský gynekolog Ladislav Pilka zase první československé dítě ze zkumavky“, kterou se můžeme dočíst v krátkém příspěvku sepsaném u příležitosti 35 let prvního československého dítěte ze zkumavky<sup>13</sup>. Jemu, celému týmu i porodnici na Obilním trhu v Brně patří jistě obdiv mimo jiné i za to, že se s takto komplikovanými metodami prosadili i v podmínkách jen těžko srovnatelných se světovými pracovišti. Závěrem ještě zbývá dodat, že profesor Pilka následně stál i u dalších milníků asistované reprodukce u nás<sup>12,14</sup>. V současné době je jenom v České republice registrováno přibližně 40 center způsobilých provádět tyto techniky<sup>15</sup> a počet dětí narozených díky asistované reprodukci se v České republice pohybuje ročně okolo 5000 (cit.<sup>16</sup>).

### 2. Definice asistované reprodukce a princip *in vitro* fertilizace

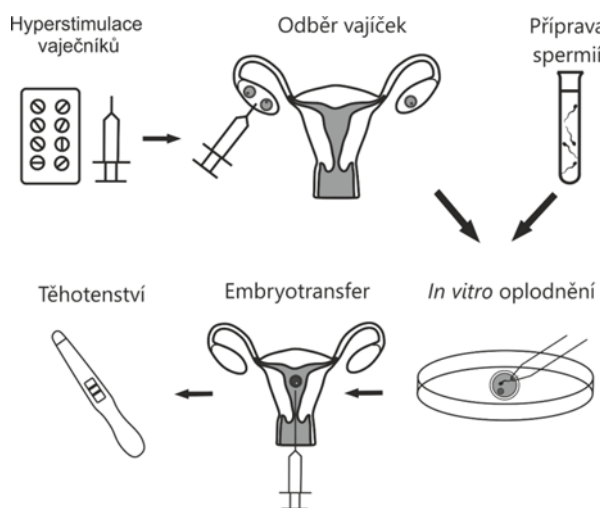
Zákon definuje asistovanou reprodukci následovně: „Asistovanou reprodukcí se rozumí metody a postupy, při kterých dochází k odběru zárodečných buněk, k manipulaci s nimi, ke vzniku lidského embrya oplodněním vajíčka spermií mimo tělo ženy, k manipulaci s lidskými embryi, včetně jejich uchovávání, a to za účelem umělého oplodnění ženy“<sup>17</sup>. V současné době je někdy pojem asistovaná reprodukce často chybně zaměňován s pojmem IVF. IVF je však pouze jednou z metod asistované reprodukce. Mýlná je i představa, že umělé oplodnění je jedinou cestou, kterou je možné pomoci párům s poruchou plodnosti. Obvykle je tak chápán pár, kterému se nedaří otěhotnět po alespoň jednom roce pravidelného nechráněného pohlavní-

ho styku. Tento problém se v současné době týká přibližně deseti až patnácti procent párů. Léčebných přístupů k této problematice je však celá řada a záleží na konkrétní diagnóze, který z nich bude využit. Naopak, jak plyne z výše uvedené definice, jsou mezi techniky asistované reprodukce řazené i metody, které nejsou určeny k bezprostřednímu otěhotnění ani neřeší problém neplodnosti. Jedná se např. o kryokonzervaci, o které bude pojednáno dále<sup>18,19</sup>.

Zjednodušeně je celý proces mimotělního oplodnění (tak, jak ho známe dnes) shrnut na obr. 1. Zahrnuje medikaci pro hyperstimulaci vaječnicků (za účelem dozrání vyššího počtu folikulů než v přirozeném cyklu, kde dozrává pouze jedno vajíčko) následovanou odběrem vajíček ze zralých folikulů a jejich oplodněním spermii v laboratorním prostředí. Způsob provedení oplodnění se může lišit dle diagnostikovaného problému. Po různé dlouhé kultivaci je vzniklé embryo (případně embrya) přeneseno zpět do těla ženy<sup>20</sup>. Při klasické metodě IVF je embryo přenášeno přímo do dělohy, v případě metody ZIFT (z angl. zygote intrafallopian transfer) se jedná o přenos embrya v raném stádiu do vejcovodu. Je možný i postup napodobující přirozený průběh oplodnění, při kterém jsou oocyty spolu s mužskými pohlavními buňkami přeneseny do vejcovodu ženy (tak, jak to bylo v roce 1982 provedeno týmem profesora Pilky) a k oplodnění dochází až po tomto transferu. Tato technika je označována jako GIFT (z angl. gamete intrafallopian transfer). Nicméně metody ZIFT i GIFT jsou v současné době na ústupu a využívají se spíše ve výjimečných případech<sup>14,21</sup>.

### 3. Modernizace *in vitro* fertilizace

Co je pro jednoho vrcholem jeho práce, je pro další generace odrazovým můstkem. Za 40 let prošlo IVF značnou proměnou. Došlo k vylepšení jednotlivých kroků, byly zavedeny nové protokoly, techniky i léky a obecně je celý



Obr. 1. Zjednodušené schéma procesu mimotělního oplodnění<sup>20</sup>

proces přizpůsobován tak, aby pro pacienty představoval co nejmenší fyzickou (ale i psychickou) zátěž. V několika následujících odstavcích bude nastíněno několik nových přístupů, které se již zařadily do běžné praxe.

Z léků, které jsou v současné době běžně využívané v protokolech pro asistovanou reprodukci, je možné jmenovat přípravky obsahující klomifen citrát, gonadotropní hormony či agonisty a antagonisty hormonu uvolňujícího gonadotropiny. Vývoj moderní vědy a medicíny se zde pak odráží zvláště ve výrobě proteinových hormonů, které původně byly izolovány (např. z moči gravidních či menopauzálních žen) a nyní jsou k jejich produkci běžně využívány geneticky modifikované organismy<sup>18,20,22–24</sup>.

Podstatnou proměnou prošel již samotný odběr vajíčka, ke kterému v původním případě Patrick Steptoe využil laparoskopii. V současné době byla tato technika nahrazena odběrem transvaginálním<sup>25</sup>.

Jedno ze zásadních technických vylepšení představuje metoda ICSI (z angl. intracytoplasmic sperm injection) a metody na ni navazující. Pomocí této metody, spočívající v přímé injekci spermie do zralého oocyta, je možné vyřešit potíže související s vazbou spermie na vajíčko, případně další komplikace spojené s mužskou neplodností. Pravděpodobnost úspěšnosti léčebného cyklu s ICSI oproti běžnému IVF samozřejmě mírně stoupá, nicméně otázka, zda v některých případech nedochází k přenosu genetické zátěže spojené s poruchou plodnosti, je stále aktuální<sup>18,26</sup>.

Za variace metody ICSI mohou být pokládány techniky PICSI (z angl. physiological intracytoplasmic sperm injection) a IMSI (z angl. intracytoplasmic morphologically selected sperm injection). Během těchto metod dochází k výběru kvalitní spermie, což s sebou logicky nese zlepšení výsledků léčby neplodnosti. Nicméně je stále potřeba mít na paměti, že během těchto metod je z procesu vyřazen přirozený výběr spermie a do hry se dostává lidský faktor, který nemusí být schopen postihnout všechna rizika s tímto postupem související. Částečně je tato problematika řešena genetickým vyšetřením, o kterém bude pojednáno dále<sup>27</sup>.

S léčbou mužské neplodnosti dále souvisí například i metody TESE (z angl. testicular sperm extraction) a MESA (z angl. microsurgical epididymal sperm aspiration), při kterých je umožněn odběr spermii jinak než přímo z uvolněného ejakulátu. Pro případy, kdy není možné u ženy odebrat vajíčka ve zralém stavu, byla vyvinuta metoda IVM (z angl. *in vitro* maturation), která umožňuje umělou kultivaci a dozrání vajíček odebraných z nezralých folikulů<sup>3,28–30</sup>.

Postoupíme-li v procesu IVF pomyslně dále, dostaneme se ke kultivaci oplodněného vajíčka. I v tomto směru došlo k zásadním posunům v provedení. Po úvodních pokusech byla objevena nová média, která umožňují tzv. prodlouženou kultivaci *in vitro* (k přenosu dochází cca 6 dní po oplodnění), s čímž opět souvisí možnost selekce nejnadhodnějších embryí (tentokrát kultivovaných až do stádia blastocysty) pro přenos a zvyšuje se naděje úspěšné implantace díky přirozenějšímu stavu během transportu do dělohy. Kultivovaná embrya jsou umístěna v inkubátoru

a kontinuálně sledována systémy monitorujícími jejich vývoj. Díky tomu je v následném embryotransferu možno přenášet méně embryí (standardem ve vyspělých zemích je přenos 1 až 2 embryí, obvykle v závislosti na kvalitě embrya a věku ženy), v důsledku čehož výrazně klesá riziko mnohočetných těhotenství a případná nutnost redukce úspěšně uchycených embryí. Ke zvýšení pravděpodobnosti nidace je v současné době možné využít metodu nazývanou „asistovaný hatching“. Tato metoda umožňuje embryu snazší uvolnění z obalu zvaného zona pellucida tím, že dojde k laboratornímu narušení tohoto obalu<sup>18,31,32</sup>.

Na rozdíl od IVF cyklů vedených na počátcích užívání této metody se v současné době ve většině případů jedná o cykly stimulované, při kterých v důsledku hormonální podpory dozrává větší počet folikulů a je tedy možný odběr více vajíček. Z toho důvodu je poměrně běžné, že ne všechna jsou ihned použita k oplodnění a k embryotransferu, a proto byla vyvinuta metoda kryokonzervace, která umožňuje uchování pohlavních buněk, embryí či tkání pro pozdější využití. Skladování biologického materiálu při nízkých teplotách je možné i po několik desítek let a úspěšnost dalšího využití je vysoká (pohybující se na hranici 90 %). Metodu kryokonzervace lze s úspěchem využít i v případě očekávaných zdravotních komplikací a léčebných postupů, které by mohly ovlivnit funkčnost pohlavních orgánů nebo kvalitu vajíček a spermií (chemoterapie apod.)<sup>18,32,33</sup>. Nicméně problematika uchování embryí není dosud dořešena, jak bude zmíněno v závěru tohoto článku.

Všechny výše jmenované metody byly do protokolů asistované reprodukce zaváděny postupně, nicméně v současné praxi jsou běžné jejich nejrůznější kombinace<sup>3</sup>.

#### 4. Preimplantační genetická diagnostika

Ačkoli jak IVF, tak další metody asistované reprodukce patří v současné době k běžně prováděným výkonům, stále je snaha o jejich zkvalitňování a o vývoj dalších metod a přístupů, které na jedné straně umožní mít vlastní potomky i dalším párům, pro které v současné době léčba neexistuje a na druhé straně zajistí, že v souladu s tím neporoste riziko dětí narozených s vývojovými vadami. Jak již totiž bylo naznačeno výše, řada aktuálních metod obchází přirozený proces selekce zdravého vajíčka a spermie. V takových případech přichází na řadu PGD (preimplantační genetická diagnostika). Jejím cílem je odhalení chromosomálních a genetických abnormalit ještě před přenosem embrya do těla matky. DNA jedné buňky odebrané embryu ve vývojovém stádiu blastocysty je v tomto případě podrobena laboratorním testům, pomocí kterých je možné diagnostikovat např. tak závažné choroby, jako je Downův syndrom či cystická fibróza. Ani tato metoda však není všemocná a může pouze vyloučit některá postižení, nemůže však 100% zaručit, že se narodí zdravé dítě. Stále totiž existuje řada genetických abnormalit, které tato metoda není schopná postihnout<sup>34,35</sup>.

#### 5. Úspěšnost asistované reprodukce

Evidenci výkonů asistované reprodukce a vyhodnocení jejich úspěšnosti v České republice zajišťuje Národní registr asistované reprodukce České republiky, který vznikl v letech 2005 a 2006 pod záštitou Ministerstva zdravotnictví. Informace do registru zadávají povinně všechna centra oprávněná poskytovat služby asistované reprodukce<sup>36</sup>.

Věk ženy je jedním ze zásadních parametrů ovlivňujících úspěšnost mimotělního oplodnění a jako takový je nezbytné ho brát v úvahu i při statistickém vyhodnocování úspěšnosti metod asistované reprodukce. Konkrétně pro metodu IVF je velmi často uváděna 30% úspěšnost, do této hodnoty jsou však zahrnuty jak cykly s poměrně vysokou nadějí na úspěšný průběh, tak cykly s pravděpodobností úspěchu velmi nízkou, na což je třeba pacientky před zákrokem upozornit<sup>37</sup>.

Ač rutinní, stále ještě jsou techniky asistované reprodukce finančně poměrně nákladné, a proto nemalou roli v této problematice hrají pojišťovny. Aktuálně jsou podle § 15 odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění ve znění pozdějších předpisů, hrazeny služby zahrnující zdravotní péči související s umělým oplodněním třikrát za život (resp. čtyřikrát za podmínky, že bylo v prvních dvou případech přenášeno pouze jedno embryo), a to u žen od 22 (v některých případech od 18) do 39 let<sup>37,38</sup>. Řada výkonů však v současné době hrazena pojišťovnou není. Mezi nehrazené výkony patří např. prodloužená kultivace embryí, metoda ICSI, asistovaný hatching, kryokonzervace, metody MESA a TESA či PGD. Ceny se liší jak podle konkrétních úkonů, tak na jednotlivých pracovištích, nicméně obecně lze říci, že se pohybují v řádech tisíců až desetitisíců korun<sup>39</sup>.

#### 6. Rizika a etické problémy spojené s asistovanou reprodukcí

Je samozřejmé, že techniky asistované reprodukce s sebou nesou i svá úskalí. V první řadě jde o zdravotní komplikace, které mohou v důsledku léčby nastat. Mezi nejčastěji zmiňované patří ovariární hyperstimulační syndrom v důsledku produkce nadměrného počtu zralých folikulů, mimoděložní a vícečetné těhotenství a analyzována je i možnost podpory rozvoje některých typů nádorových onemocnění (v souvislosti s citlivostí na zvyšující se hladinu estrogenu). Zároveň je nutno poznamenat, že mnohá rizika jsou postupně eliminována. Nejnázornější je příklad vícečetného těhotenství, které bylo v počátcích IVF běžné vzhledem k zavádění několika embryí. Zdokumentovány jsou případy narozených osmerčat v důsledku využití metod asistované reprodukce. Toto nebezpečí a s ním související riziko předčasného porodu je v současné době značně redukováno díky zvyšující se úspěšnosti metod IVF a tím možnosti zavádět pouze jedno embryo během jednoho cyklu<sup>3,18,37,40</sup>.

Z výše zmiňovaných skutečností je patrné, že hranice komplikací, které je metodami asistované reprodukce mož-

né překonat, jsou stále posouvány a v souvislosti s tím se postupně vynořuje řada etických otázek, na které není jednoznačná odpověď. Několik etických problémů spojených s IVF a souvisejícími metodami bude nastíněno v několika následujících odstavcích. Rozhodně však nejde o výčet vyčerpávající a už v žádném případě nadčasový, protože je nutné si uvědomit, že každý pokrok v této oblasti s sebou přináší další a další sporné otázky. Na některé z nich snad najde v budoucnosti odpověď věda, jiné bude vhodné ošetřit zákonem a jiné zůstanou pravděpodobně sporné vždy.

Výzkum umělého oplodnění byl kontroverzní a vzbuzoval emoce od samého počátku. Na své práci to pocítilo mnoho týmů, jejichž výzkum byl bržděn jak nedostatkem finanční podpory, tak strachem ze ztráty dobré pověsti. Sám profesor Edwards si byl této problematiky vědom a v roce 1974 na toto téma publikoval obsáhlý článek zabývající se morálními, etickými a právními aspekty oplodnění lidských oocytů<sup>33,41</sup>.

Kromě zdravotních rizik, která každá žena během metod asistované reprodukce podstupuje, je v současné době asi nejskloňovanějším tématem problém s nakládáním a likvidací nadbytečných embryí (nevyužitých pro transfer) a možnost jejich využití pro výzkumné účely<sup>33,42</sup>.

Dalším sporným bodem je věk ženy, která může podstoupit (například) IVF. V České republice je tato věková hranice stanovena zákonem, a to na 49 let. Toto omezení je přizpůsobeno skutečnosti, že přibližně po 35. roku u žen zásadním způsobem klesá plodnost a zvyšují se zdravotní rizika a rizika genetických poruch<sup>43,44</sup>. Nicméně ve světě existuje řada případů, kdy je tato „přírodou stanovená hranice“ násilně překračována. Vždyť nejstarší matce, která porodila dítě pomocí metody IVF, bylo 70 let<sup>45</sup>.

Bouřlivé debaty jsou vedeny i mezi zastánci a odpůrci možnosti darování vajíčka, spermie či embrya, diskutovány jsou přínosy a negativa tzv. surogátního mateřství (embryo páru je zavedeno do dělohy náhradní matky, která ho následně odnese a porodí), nejednotný názor je i na možnost zavedení genetického materiálu jiného než od rodičů dítěte (konkrétně se jedná o mitochondriální DNA dárkyně v zájmu eliminace přenosu genetické zátěže z matky na dítě). Terčem kritiků je i metoda PGD, v první řadě z důvodu možnosti falešně negativních (či pozitivních) výsledků, v druhé řadě pak kvůli hypotéze, že ve chvíli oddělení buňky ve stádiu blastocysty je genetický test prováděn vlastně na jednovaječném dvojčeti původního embrya<sup>33,46–48</sup>.

V zákoně jsou již nyní zakotveny některé techniky asistované reprodukce, které mohou být prováděny pouze ve výjimečných a opodstatněných případech (např. výběr pohlaví dítěte) a také ty, které nemohou být prováděny vůbec (například klonování)<sup>49,50</sup>.

## 7. Závěr

Problematika asistované reprodukce je téma, které jako jedno z mnoha hýbe světem a se kterým se dříve či později v nějaké podobě setká téměř každý z nás. Úspěch

profesora Edwardse, jeho kolegů a dalších týmů z celého světa znamenal převrat v moderní reprodukční medicíně a pomohl obrovskému počtu párů počít vlastní dítě. Pokrok, kterým prvotní metody asistované reprodukce prošly, však posunul hranice moderní vědy až na rozhraní, kde si lidé sami musí uvědomit, které přístupy ještě zkvalitňují život lidstva a které by ho mohly v budoucnu ohrozit.

Pokud čtenáře toto téma zaujalo a chtěl by se dozvědět více o problematice asistované reprodukce, dovolují si doporučit ke studiu např. oficiální stránky Evropské společnosti lidské reprodukce a embryologie, která shromáždí data o asistované reprodukci v Evropě<sup>51</sup> nebo knihu MUDr. Karla Řežábka, CSc.: *Asistovaná reprodukce*<sup>18</sup>.

## Seznam použitých zkratk

ICSI	intracytoplasmic sperm injection
IMSI	intracytoplasmic morphologically selected sperm injection
IVF	<i>in vitro</i> fertilization
IVM	<i>in vitro</i> maturation
GIFT	gamete intrafallopian transfer
MESA	microsurgical epididymal sperm aspiration
PGD	preimplantační genetická diagnostika
PICSI	physiological intracytoplasmic sperm injection
TESE	testicular sperm extraction
ZIFT	zygote intrafallopian transfer

## LITERATURA

- [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2010/press.html/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2010/press.html/), staženo 28. 3. 2018.
- Stephoe P. C., Edwards R. G.: *Lancet* 312, 366 (1978).
- Kamel R. M.: *J. Reprod. Infertil.* 14, 96 (2013).
- Johnson M. H., Franklin S. B., Cottingham M., Hopwood N.: *Hum. Reprod.* 25, 2157 (2010).
- <http://www.rmanj.com/birth-history-ivf/>, staženo 12. 2. 2018.
- Edwards R. G.: *Lancet* 286, 926 (1965).
- Edwards R. G., Bavister B. D., Steptoe P. C.: *Nature* 221, 632 (1969).
- Edwards R. G., Steptoe P. C., Purdy J. M.: *Nature* 227, 1307 (1970).
- De Kretzer D., Dennis P., Hudson B., Leeton J., Lopata A., Outch K., Talbot J., Wood C.: *Lancet* 302, 728 (1973).
- <https://www.nytimes.com/2003/12/28/magazine/the-lives-they-lived-second-best.html>, staženo 30. 5. 2018.
- <http://www.swedishmedcare.com/en/services/smc-ivf-in-vitro-fertilisation/ivf-history>, staženo 2. 6. 2018.
- <https://zpravy.aktualne.cz/domaci/zemrel-porodnik-pilka-prukopnik-asistovane-reprodukce-u-nas/r~481129065dfc11e4b6d20025900fea04/?redirected=1527924982>, staženo 2. 6. 2018.
- <http://extrastory.cz/prvni-ceskoslovenske-dite-ze-zkumavky-se-jiz-35-let-uspesne-skryva.html>, staženo 22. 5. 2018.
- <https://www.brno.cz/brno-aktualne/tiskovy-servis/>

- tiskove-zpravy/a/kdo-by-l-prof-ladislav-pilka/, staženo 4. 6. 2018.
15. <http://www.adamcr.cz/informacni-odbor/reprodukci-medicina/centra-asistovane-reprodukce-v-cr>, staženo 28. 5. 2018.
  16. <http://www.ivf-zlin.cz/25908n-neplo-dnost-je-krize-ktera-nema-hranice>, staženo 29. 5. 2018.
  17. Zákon č. 373/2011 Sb. *o specifických zdravotních službách*, (§3, odst. 1). Sbírka zákonů č. 373/2011, částka 131, str. 4802.
  18. Řežábek K.: *Asistovaná reprodukce*, 2. vyd. Maxdorf, Praha 2014.
  19. Sušilová L.: *Bakalářská práce*. Masarykova univerzita, Brno 2008.
  20. Benešová E., Fusek M., Hubálková P.: *Bioléčiva*, 2. vyd. VŠCHT Praha, Praha 2016.
  21. <https://www.webmd.com/infertility-and-reproduction/gift-and-zift#1>, staženo 30. 5. 2018.
  22. [http://gynekologiept.cz/pages/lecba\\_neplo-dnosti/custom\\_page.htm?jsessionid=B2C6CC75CC50317CFB70A741B28EB1D7?execution=e1s1](http://gynekologiept.cz/pages/lecba_neplo-dnosti/custom_page.htm?jsessionid=B2C6CC75CC50317CFB70A741B28EB1D7?execution=e1s1), staženo 4. 6. 2018.
  23. ASRM Practice Committee: *Fertil. Steril.* 90, 13 (2008).
  24. Frydman R., Cornel C., de Ziegler D., Taieb J., Spitz I. M., Bouchard P.: *Fertil. Steril.* 56, 923 (1991).
  25. <http://myomy.cz/gynendoskopie/neplo-dnost.htm>, staženo 2. 6. 2018.
  26. <https://www.lekari-online.cz/lecba-neplo-dnosti/zakroky/injekce-spermii-icsi>, staženo 3. 6. 2018.
  27. <https://www.ivf.at/cs-cz/behandlung/k%C3%BCnstlichebefruchtung.aspx>, staženo 25. 5. 2018.
  28. <https://www.reprofit.cz/umele-oplodneni-mesa-tese/>, staženo 2. 6. 2018.
  29. Silber S. J., Nagy Z. P., Liu J., Godoy H., Devroey P., Van Steirteghem A. C.: *Hum. Reprod.* 9, 1705 (1994).
  30. <https://www.repromeda.cz/ivm-in-vitro-maturace-oocytu/>, staženo 2. 6. 2018.
  31. Gruber I., Klein M.: *J. Turkish-German Gynecol. Assoc.* 12, 110 (2011).
  32. <https://www.ivf.at/cs-cz/kinderwunsch.aspx>, staženo 25. 5. 2018.
  33. <https://www.pravniprostor.cz/clanky/obcanske-pravo/asistovana-reprodukce-a-jeji-vliv-na-pravni-status-nad-pocateho-embrya-ci-dospivajiciho-ditete>, staženo 3. 6. 2018.
  34. [www.sanatoriumhelios.cz](http://www.sanatoriumhelios.cz), staženo 2. 6. 2018.
  35. <http://www.ivfbrno.cz/preimplantacni-geneticka-diagnostika-pgd/t1035>, staženo 25. 5. 2018.
  36. <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nrar>, staženo 29. 5. 2018.
  37. <https://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/asistovana-reprodukce-cr>, staženo 28. 5. 2018.
  38. Zákon č. 48/1997 Sb. *o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů*, (§ 15 odst. 3). Sbírka zákonů č. 48/1997, částka 16, str. 1192.
  39. <http://www.zenska-neplo-dnost.cz/novinky/umele-oplodneni-co-pojistovny-ne-hradi-886>, staženo 2. 6. 2018.
  40. Althuis M. D., Moghissi K. S., Westhoff C. L., Scoccia B., Lamb E. J., Lubin J. H., Brinton L. A.: *Am. J. Epidemiol.* 161, 607 (2005).
  41. Edwards R. G.: *Q. Rev. Biol.* 49, 3 (1974).
  42. Zákon 227/2006 Sb. *o výzkumu na lidských embryonálních kmenových buňkách a souvisejících činnostech a o změně některých souvisejících zákonů*, (§8, odst. 1 a 3). Sbírka zákonů č. 227/2006, částka 75, str. 2853.
  43. Zákon č. 373/2011 Sb. *o specifických zdravotních službách*, (§6, odst. 1). Sbírka zákonů č. 373/2011, částka 131, str. 4803.
  44. <https://www.abctehotenstvi.cz/txt/i-materstvi-s-pomoci-ivf-ma-sve-meze-treba-vek-zeny>, staženo 30. 5. 2018.
  45. <https://www.top10hq.com/top-10-oldest-mothers-to-give-birth/>, staženo 2. 6. 2018.
  46. Hassová I.: *Urol. Praxi* 13, 254 (2012).
  47. <http://nasvesmir.cz/2016/09/30/dite-tri-rodicu/>, staženo 1. 6. 2018.
  48. Zhang J. a 13 spoluautorů: *Reprod. Biomed. Online*: 34, 361 (2017).
  49. Zákon č. 373/2011 Sb. *o specifických zdravotních službách*, (§5, odst. 2). Sbírka zákonů č. 373/2011, částka 131, str. 4803.
  50. Zákon 227/2006 Sb. *o výzkumu na lidských embryonálních kmenových buňkách a souvisejících činnostech a o změně některých souvisejících zákonů*, (§3, odst. 3). Sbírka zákonů č. 227/2006, částka 75, str. 2851.
  51. [www.eshre.eu](http://www.eshre.eu), staženo 30. 5. 2018.

**E. Benešová** (*Department of Biochemistry and Microbiology, University of Chemistry and Technology, Prague*): **The Birth that Formed History**

40 years ago, the first baby was born using the method of *in vitro* fertilization. During that time, assisted reproduction methods have changed a lot, and there are currently many follow-up techniques that can help solve problems with different female and male fertility disorders. Gradually moving boundaries of modern medicine possibilities sometimes encounter ethical problems that are not (and will not be) easy to solve.

Keywords: assisted reproductive technology, *in vitro* fertilization