АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения

Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В.,
Белоусова В.С., Богомазова И.М., Гарина А.О.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Большая часть негативных последствий для здоровья и развития детей, появившихся на свет благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям, связана с бесплодием, возрастом и сопутствующим комплексом метаболических, генетических и эпигенетических изменений, отражающихся на качестве гамет и течении беременности. Совершенствование новых технических возможностей процедуры экстракорпорального оплодотворения, проведение преимплантационной генетической диагностики будут способствовать повышению уровня здоровья таких детей.

Ключевые слова

Вспомогательные репродуктивные технологии, здоровье детей, экстракорпоральное оплодотворение.

Статья поступила: 22.06.2018 г.; в доработанном виде: 14.08.2018 г.; принята к печати: 18.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М., Гарина А.О. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 56-63. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.056-063.

The health status of children born through assisted reproductive technologies: probable risks and possible complications

Pitskhelauri E.G., Strizhakov A.N., Timokhina E.B., Belousova V.S., Bogomazova I.M., Garina A.O.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Summary

Most of the negative consequences for the health and development of children born through assisted reproductive technologies are related to health status of their mothers, i.e. infertility, age and the related metabolic, genetic and epigenetic changes affecting the quality of gametes and pregnancy. Improvement of the current techniques of in vitro fertilization, preimplantation genetic diagnosis and other preventive measures will have a favorable effect on the health status of such children.

Key words

Assisted reproductive technologies, children's health, in vitro fertilization.

Received: 22.06.2018; **in the revised form:** 14.08.2018; **accepted:** 18.09.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Pitskhelauri E.G., Strizhakov A.N., Timokhina E.B., Belousova V.S., Bogomazova I.M., Garina A.O. The health status of children born through assisted reproductive technologies: probable risks and possible complications. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (3) 56-63 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.056-063.

Corresponding author

Address: 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia.
E-mail: Elena-dok@rambler.ru (Pitskhelauri E.G.).

Введение

Популярность решения отложить рождение ребенка значительно возросла за последние несколько десятилетий. Последние годы показатель рождаемости детей от женщин 30-44 лет неуклонно возрастает. Так, с 2007 г. отмечается увеличения количества родов у женщин старше 40 лет на 15%, у женщин в возрасте 36-39 лет и 30-34 лет – на 9 и 1%, соответственно [1]. Однако с возрастом фертильная функция снижается, и многие пары сталкиваются с проблемой бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволяют огромному количеству бесплодных пар иметь детей.

Однако остается открытым вопрос о здоровье этих детей. Это важно для самих людей, зачатых методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), для бесплодных пар, принимающих решение о проведении ЭКО, а также для всего населения, поскольку методы ВРТ уже перестали быть экспериментальными и широко внедряются в повседневную практику.

Исходы здоровья детей после ВРТ

По данным ВОЗ, к 2015 г. благодаря методам ВРТ у бесплодных пар родилось более 5 млн. детей. Каждый год в мире проводится около 1,5 млн. циклов ВРТ, и благодаря им рождается около 350 тыс. детей [2].

Согласно отчету Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), в 2015 г. в стране провели 105 тыс. циклов ЭКО – на 40 тыс. больше, чем в 2013 г.

При анализе здоровья детей после ВРТ можно выделить несколько аспектов: перинатальные осложнения после ВРТ; риск врожденных пороков развития; вероятность развития онкологических и эндокринных заболеваний; эпигенетические нарушения [3, 4].

По данным литературы, дети, рожденные после применения ВРТ, имеют более высокие риски гипотрофии, недоношенности, перинатальной заболеваемости и смертности, врожденных пороков развития и эпигенетических изменений по сравнению с естественно зачатыми детьми. Однако эти данные противоречивы, и в настоящее время трудно определить, повышаются ли эти риски из-за самих процедур ВРТ (гормональная стимуляция яичников, манипуляции с гаметам, искусственное оплодотворение, культивирование эмбрионов *in vitro*, замораживание) или имеют общее происхождение с родительским бесплодием как значимым фактором (пациенты, прибегающие к методам ВРТ, зачастую старше, имеют генетические нарушения, проблемы с гамето-генезом, вынашиванием и т.д.) [3, 5, 6]. Общеизвестным риском для ЭКО является перенос 2 эмбрионов с развитием многоплодной беременности (повышены риски преждевременных родов, синдрома задержки роста плода, перинатальной заболеваемости и смертности) [4].

По данным некоторых авторов, у детей, рожденных в результате ЭКО, повышается риск врожденных аномалий развития на 30-40% [3, 6]. При этом у детей, родившихся у родителей с бесплодием в анамнезе, но отказавшихся от процедуры ЭКО, эта цифра достигает 25% [7]. По данным литературы, врожденные пороки развития чаще всего связаны с мочеполовой или опорно-двигательной системой [5]. Однако до настоящего времени нет четких данных, связан ли повышенный риск врожденных пороков после ЭКО с причинами бесплодия, возрастом пациентов, генетическими факторами или с самой процедурой ЭКО. При анализе частоты врожденных пороков развития у детей при ЭКО в сравнении с самопроизвольными беременностями относительный риск составил 1,29. Однако при статистическом учете фактора бесплодия данный риск составил 1,01, что, по данным исследователей, свидетельствует об отсутствии негативного влияния самой процедуры ЭКО на повышенный риск врожденных аномалий развития плода [8].

Международное проспективное исследование, в котором отслеживали более 1500 детей (после одноплодной беременности) после спонтанных беременностей, ЭКО, интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ, от англ. ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection) в возрасте до 5 лет, сообщает об увеличении детских болезней, хирургических операций, лечения и госпитализации у детей после ВРТ [8]. При этом ни в одной работе нет указаний на конкрет-

ные проблемы со здоровьем в течение 5 лет, включая проблемы со зрением или слухом. Bouillon C. с соавт. считают, что у детей после ВРТ может быть повышен уровень соматических заболеваний, к примеру, сердечно-сосудистых, однако у большей части детей после ВРТ не отмечено какой-либо соматической патологии [5].

При оценке психомоторного развития необходимо учитывать факторы риска, которые оказывают негативное влияние, такие как низкий вес при рождении и недоношенность [5]. По имеющимся данным литературы, у ребенка 1 года психомоторное развитие идентично развитию ребенка, зачатого естественным образом. Что касается умственного развития, при наблюдении детей после ВРТ в течение 5 лет не было обнаружено существенной разницы с естественно зачатыми детьми того же возраста. Аналогичным образом риск аутизма у детей ВРТ не увеличивается [4].

Эпигенетические нарушения

Некоторые ученые предполагают, что методы ВРТ влияют на эпигенетику и таким образом на развивающийся эмбрион [3-5], при этом повышается риск импринтинговых заболеваний у детей после ВРТ [9]. При геномном импринтинге имеет место моноаллельный характер экспрессии материнских и отцовских генов: 1 аллель каждого импринтингового гена в зависимости от родительского происхождения является молчащим. Для нормального развития импринтинг требует наличия как материнского, так и отцовского геномов. Импринтинг играет значительную роль в регуляции эмбрионального роста, плацентарной функции и нейроповеденческих функций. Эпигенетические модификации, которые происходят во время гаметогенеза, выступают в качестве первичных маркеров импринтинга. Вероятно, таким маркером является метилирование ДНК, которое наблюдается вблизи большинства импринтинговых генов, являясь одновременно наследственной и обратимой эпигенетической модификацией, которая передается после репликации ДНК. Чтобы передать этот эпигенетический маркер от одного поколения к другому, импринты должны быть удалены в первичных зародышевых клетках и восстановлены во время гаметогенеза [9]. Изменения в процессе метилирования приводят к нарушению процессов транскрипции и трансляции [7]. Из всех известных болезней геномного импринтинга наиболее исследованы у детей после ВРТ синдром Беквита-Видемана (СБВ) и синдром Ангельмана [4]. Однако неясно, в какой момент возникают эти ошибки импринтинга [6]. Действительно, процент детей с СБВ, зачатых при помощи ВРТ, составляет 4-5% против 2-3% в популяции. При этом во всех проанализированных случаях СБВ после ВРТ генетические нарушения отсутствуют, есть только эпигенетические нарушения, называемые эпимутациями [5]. Механизмы, запускающие эти эпимутации, остаются неясными. А. Mussa

с соавт. исследовали риск синдрома СБВ у детей после ЭКО в Пьемонте (Италия) в период с 2005 по 2014 г. Всего родилось 379872 детей, в том числе 7884 после ВРТ. СБВ выявлен у 38 детей, 7 из них зачаты при помощи ВРТ и 31 – естественным путем. Показатель рождаемости СБВ в группе ВРТ был значительно выше, чем у естественно зачатой группы (1:1126 против 1:12254; $p < 0,001$) [10]. M. Hansen с соавт. собрали данные в когорте с известными нарушениями импринтинга: СБВ, синдром Рассела-Сильвера, синдром Прадера-Вилли, псевдогипопаратиреоз, синдром гипометилирования у матери. В ВРТ случаях было 4 (0,2%) случая против 30 (0,01%) после самопроизвольной беременности [11].

Однако некоторые авторы считают причинами повышенного риска импринтинговых нарушений у детей, рожденных после ЭКО, патологические изменения в репродуктивной функции родителей (нарушения импринтинга присутствуют уже в гаметках), и доказательств связи самих процедур ВРТ с болезнями импринтинга нет [5]. Было выявлено, что сперма бесплодных мужчин имеет большее количество ошибок импринтинга. Голландское исследование, сравнивающее распространенность синдромов Ангельмана, Беквита-Видемана и Прадера-Вилли среди детей, зачатых ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми субфертильными парами без помощи ВРТ, показало, что повышенное распространение может быть объяснено только субфертильностью [12]. A.M. Jaques с соавт. получили следующие данные: частота врожденных дефектов у бесплодных пар, которые с опозданием (более 12 месяцев регулярной половой жизни без предохранения) достигают беременности без помощи методов ВРТ, почти такая же, как у пар, применивших ВРТ [7, 13]. Эти данные также указывают на то, что именно недостаточность репродуктивной функции родителей определяет более высокую вероятность импринтинговых нарушений у детей, рожденных после ВРТ, а не сама процедура ЭКО.

Нарушение импринтинговой активности после ВРТ также может быть причиной аномальной регуляции генов рака и, как следствие, повышенного риска злокачественных новообразований [4]. В первых опубликованных исследованиях о возникновении рака у детей, зачатых искусственно, сообщалось об увеличении риска развития эмбриональных опухолей, таких как нейробластома или лейкемия у этих детей. Тем не менее последние опубликованные исследования более обнадеживают и не показывают более высокий риск развития рака после ВРТ. Исследование, проведенное в Институте Кюри в Париже и опубликованное в 2013 г., не обнаружило никакой связи развития ретинобластомы у детей, родившихся у пар, использовавших методы ВРТ.

L. Foix-L'Hélias с соавт. исследовали, повышен ли риск развития ретинобластомы у детей, зачатых при помощи ВРТ. Риск ретинобластомы не зависел от способа зачатия, но возрастал с увеличением длитель-

ности бесплодия. Среди женщин, не получавших лечения по поводу бесплодия, риск ретинобластомы был выше, если время до наступления беременности составляло более 24 месяцев [14, 15].

Шведское исследование, основанное на большом числе детей ($n = 26692$), показало несколько более высокий риск развития рака у детей, рожденных от ВРТ, что может быть связано с определенными факторами риска, такими как недоношенность и респираторный дистресс-синдром при рождении [5].

Многие авторы изучали риск опухолей центральной нервной системы (ЦНС) после ВРТ по сравнению с группой детей, родившихся после спонтанных беременностей [16]. Метаанализ из 25 исследований показал, что у детей после ВРТ риск развития рака ЦНС не был достоверно повышен по сравнению с детьми, родившимися после спонтанной беременности [1]. Также S.R. Catford с соавт. не выявили различий между рисками выявления онкозаболевания в детском возрасте при использовании родителями ЭКО и ИКСИ [2].

Риск хромосомной патологии плода

Одной из главных проблем ЭКО остается ploidy-ность эмбриона. При анеуплоидии число хромосом в клетках не кратно гаплоидному набору. С возрастом количество таких ошибок увеличивается, так как с возрастом все чаще возникают ошибки в анафазе мейоза 1 и мейоза 2 [18]. Так, у женщин старше 40 лет примерно в 35% беременностей у плода встречаются трисомии, а у женщин 27-35 лет – в 2-3% беременностей [20]. Анеуплоидия является главной причиной низкого качества ооцитов, задержки развития эмбриона, неудач имплантации [17]. Анеуплоидия – ведущая причина врожденных дефектов [18]. Также данная патология является главной причиной выкидышей и обнаруживается в 28-78% материалов абортусов у женщин с привычным невынашиванием [19].

J.M. Franasiak с соавт. исследовали 15169 эмбрионов, полученных в 3392 циклах у 2701 пациенток в возрасте 22-49 лет. Наименьшее количество анеуплоидных эмбрионов (2-6%) было у женщин 26-37 лет. У женщин младше 23 лет их уровень составлял более 40%, в 42 года – 33%, в 44 года – 54% [21].

F.M. Ubaldi с соавт. исследовали клинические исходы у 137 женщин 44-47 лет после проведения преимплантационной генетической диагностики. В 102 (68%) из 150 проведенных циклов были получены бластоцисты, однако доля эуплоидных бластоцист составила 11,8% (22 из 187). Ни одной эуплоидной бластоцисты не было получено у женщин старше 45 лет [22].

Одной из причин плохих исходов ВРТ являются эндокринные и метаболические нарушения у женщин с ожирением, способствующие увеличению риска снижения фертильности и бесплодия, самопроизвольных абортосов [23]. Метаболические нарушения в фолликулярной жидкости у женщин с ожирением могут способствовать изменению качества ооцита

[24]. С другой стороны, K.N. Goldman с соавт. выяснили, что индекс массы тела (ИМТ) не влияет на количество и долю зуплоидных эмбрионов при проведении ЭКО [23]. A. La Marca с соавт. также не нашли значимой взаимосвязи между ИМТ и уровнем зуплоидных эмбрионов [25].

Одним из важных факторов, определяющих исходы ВРТ, является овариальный резерв. И количественные и качественные характеристики ооцитов с возрастом снижаются. Не исключено, что женщины со сниженным овариальным резервом имеют ооциты худшего качества, поскольку у женщин с детьми, имеющими трисомию по 21 хромосоме, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) был значительно повышен, что свидетельствует о сниженном овариальном резерве яичников, а женщины со спонтанным выкидышем с анеуплоидными абортусами имели значительно более высокий уровень ФСГ по сравнению с женщинами, у которых абортусы были зуплоидными [25]. Овариальный резерв оценивают неинвазивно при измерении уровня антимюллера гормона (АМГ).

A. La Marca с соавт. исследовали влияние возраста и овариального резерва (посредством измерения АМГ) на количество зуплоидных эмбрионов и возможность получить хотя бы одну зуплоидную бластоцисту для переноса. Доля зуплоидных бластоцист на 1 пациентку составила 36,2% и, как и предполагалось, отрицательно коррелировала с возрастом и положительно с уровнем АМГ и количеством полученных зрелых ооцитов. Было установлено, что вероятность получить хотя бы 1 зуплоидную бластоцисту с увеличением возраста женщины на 1 год снижается на 16%, с увеличением АМГ на 1 мг/мл возрастает на 27%, а при получении после стимуляции каждого последующего ооцита эта вероятность увеличивается на 9% [24, 25].

Для получения максимального количества ооцитов используют контролируемую гиперстимуляцию яичников экзогенными гонадотропинами (ФСГ и лютеинизирующим гормоном), которая способствует росту большего числа фолликулов, увеличивая вероятность получения зуплоидных эмбрионов. Однако стимуляция яичников приводит к получению фолликулов, содержащих также ооциты худшего качества, которые без гормональной стимуляции были бы естественным образом подвержены атрезии.

L. Sekhon с соавт. исследовали, как экзогенные гонадотропины воздействуют на анеуплоидию в эмбрионах. Когда пациенткам не требовалась стимуляция после 12-го дня цикла, не было существенной связи между суммарной дозой гонадотропина и уровнем анеуплоидии. Однако в тех случаях, когда стимуляция продолжалась после 12-го дня цикла, с увеличением кумулятивной дозы гонадотропина наблюдали значительное увеличение вероятности анеуплоидии. В этой группе выявлено увеличение вероятности анеуплоидии на 16,4% при увеличении кумулятивного воздействия гонадотропинов на 1000 единиц. У паци-

ентов с бедным ответом яичников (пик эстрадиола менее 500 пг/мл или менее 4 зрелых фолликулов) не было найдено существенной связи между дозой гонадотропинов и анеуплоидией независимо от продолжительности стимуляции [17].

Важно рассматривать не только дозы гонадотропинов или ответ яичников по отдельности, но также и их комбинации. Эти 2 параметра сочетают в себе «индекс чувствительности яичников» (“ovarian sensitivity index” – OSI) [26]. $OSI = \frac{\text{количество полученных ооцитов}}{\text{суммарная доза гонадотропинов}} \times 1000$ [27]. Высокий уровень OSI означает, что получено большее количество ооцитов при меньших дозах гонадотропинов, имеет место лучший результат беременности. Индекс чувствительности яичников – лучший параметр оценки ответа яичников на гормональную стимуляцию по сравнению с количеством полученных ооцитов и особенно полезен при подборе способа стимуляции различным пациенткам [28, 29].

Экзогенные гонадотропные гормоны могут нанести вред развитию ооцитов и эмбрионов, рецептивности эндометрия. Первичный процесс импринтинга происходит на относительно поздней стадии оогенеза; гонадотропные гормоны, используемые во время суперовуляции, могут нарушить процесс импринтинга ооцитов. Ооциты, которые не завершили процесс импринтинга, могут быть преждевременно высвобождены, а ооциты низкого качества, которые не подверглись бы овуляции без стимуляции, могли бы успеть созреть [30].

К развитию эмбриона с хромосомными аномалиями может привести оплодотворение нормальной яйцеклетки анеуплоидным или несбалансированным сперматозоидом [31]. Очевидно, мужчины с аномальными кариотипами производят повышенное количество аномальных сперматозоидов. Аномалии встречаются в 3-5% сперматозоидов у здоровых мужчин, а бесплодные мужчины с нормальным кариотипом соматических клеток имеют повышенное число анеуплоидных сперматозоидов [32]. Необходимо заподозрить повышенный риск образования сперматозоидов с хромосомными аномалиями у мужчин, имеющих ребенка с анеуплоидией отцовского происхождения, и у мужчин с повторными самопроизвольными абортными у жены.

Микроделеции Y-хромосомы являются признанными молекулярно-генетическими причинами мужского бесплодия. Частота встречаемости микроделений составляет 3,2-5,5% у мужчин с олигозооспермией и 8,3-18% у мужчин с необструктивной азооспермией. У мужчин с олигозооспермией, имеющих микроделеции, значительно больше аномальных сперматозоидов, чем у мужчин с олигозооспермией без микроделений [31]. В естественных условиях проникновение сперматозоида с хромосомными аномалиями в ооцит затруднено. С появлением метода ИКСИ эта проблема стала преодолима, однако появились сомнения: не повышает ли ИКСИ количество

анеуплоидных эмбрионов. А. Coates с соавт. сравнили результаты ЭКО-ИКСИ и результаты ЭКО у мужчин с олигозооспермией и у мужчин с нормальной спермой [32]. И в группе ЭКО и в группе ЭКО-ИКСИ мужчин с олигозооспермией количество анеуплоидных эмбрионов было значительно повышено.

Методом отбора зуплоидных бластоцист для последующих переносов является преимплантационная генетическая диагностика для выявления анеуплоидии или преимплантационный генетический скрининг (ПГС). Данный метод используется для выявления потенциальных анеуплоидий всех 24 хромосом и подразумевает определение пloidности полярных телец или клеток эмбрионов, полученных в условиях *in vitro* для проведения ЭКО. ПГС сводит к минимуму необходимость рассматривания прерывания беременности [33]. Известно, что более 50% эмбрионов, полученных в условиях *in vitro*, имеют генетическую аномалию [34]. Это число увеличивается до 80% у пациентов старше 40 лет.

ПГС увеличивает вероятность родить живого ребенка с первой попытки ЭКО: 52,9% с ПГС против 24,2% без ПГС. При проведении ПГС риск самопроизвольного аборта составляет 2,7%, при этом риск прерывания беременности при ЭКО без ПГС составляет 39% [20].

Заключение

Таким образом, ВРТ дают возможность огромному количеству бесплодных пар иметь потомство. Вероятно, при этом есть дополнительные риски для здоровья детей. Так, возраст пациентов и заболевания, являющиеся причинами бесплодия, могут увеличивать эти риски. Необходимо четко оценивать и разделять возможное влияние факторов бесплодия, сопутствующих метаболических, генетических изменений и непосредственно процедуры ЭКО. По данным литературы, в большинстве случаев негативные последствия для здоровья детей после ВРТ связаны именно с «материнскими и отцовскими» факторами, отражающимися на качестве гамет и течении беременности. Однако при этом нельзя исключить и последствия факторов, связанных с проведением самих манипуляций ВРТ, таких как гормональная стимуляция яичников, техника оплодотворения, культивирование эмбрионов, криоконсервация, биопсия. Указанные обстоятельства обосновывают необходимость тщательного наблюдения за детьми после ВРТ от рождения и в течение всей жизни для выявления всех имеющихся последствий такого способа преодоления бесплодия. Безусловно, тщательная подготовка пациенток с бесплодием к беременности и совершенствование технологий ВРТ будут способствовать снижению заболеваемости таких детей.

Литература:

- Gunnala V., Irani M., Melnick A. et al. One thousand seventy-eight autologous IVF cycles in women 45 years and older: the largest single-center cohort to date. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (3): 435-40.
- Catford S.R., McLachlan R.I., O'Bryan M.K., Halliday J.L. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with *in vitro* fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2017; 5 (4): 610-21.
- Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014; 59 (5): 15-22.
- Hyrapetian M., Loucaides E.M., Sutcliffe A.G. Health and disease in children born after assistive reproductive therapies (ART). *J Reprod Immunol.* 2014; 106: 21-6.
- Bouillon C., Fauque P. Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies. *Arch Pediatr Publication.* 2013; 20 (5): 575-9.
- Whitelaw N., Bhattacharya S., Hoad G. et al. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod.* 2014; 29 (7): 1452-8.
- Simpson J.L. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19 (3): 177-82.
- Rimm A.A., Katayama A.C., Diaz M. et al. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28 (8): 699-705.
- Hiura H., Okae H., Chiba H. et al. Imprinting methylation errors in ART. *Reprod Med Biol.* 2014; 13 (4): 193-202.
- Mussa A., Molinatto C., Cerrato F. et al. Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatrics.* 2017; 140 (1): e20164311.
- Hansen M., Kurinczuk J.J., de Klerk N. et al. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (4): 852-63.
- Goel N.J., Meyers L.L., Frangos M. Pseudohypoparathyroidism type 1B in a patient conceived by *in vitro* fertilization: another imprinting disorder reported with assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (6): 975-9. DOI: 10.1007/s10815-018-1129-1.
- Jaques A.M., Amor D.J., Baker H.V. et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2014; 94 (7): 2674-9.
- Foix-L'Hélias L., Aerts I., Marchand L. et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod.* 2012; 27 (7): 2186-92.
- Wainstock T., Walfisch A., Shoham-Vardi I. et al. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (3): 314. e1-314.e14.
- Bunevicius A., Matukevicius A., Deltuva V. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor after *in vitro* fertilization: illustrative case report and systematic literature Review. *World Neurosurgery.* 2018; 113: 129-34.
- Sekhon L., Shaia K., Santistevan A. et al. The cumulative dose of gonadotropins used for controlled ovarian stimulation does not influence the odds of embryonic aneuploidy in patients with normal ovarian response. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34 (6): 749-58.
- Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C. et al. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril.* 2016; 105 (5): 1307-13.
- Garcia-Herrero S., Cervero A., Mateu E. et al. Genetic analysis of human preimplantation embryos. *Curr Top Dev Biol.* 2016; 120: 421-77.
- Chiang T., Schultz R.M., Lampson M.A. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biol Reprod.* 2012; 86 (1): 1-7.
- Franiasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H. et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15, 169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014; 101 (3): 656-63. e1.

22. Ubaldi F.M., Cimadomo D., Capalbo A. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience. *Fertil Steril.* 2017; 107 (5): 1173-80.
23. Goldman K.N., Hodes-Wertz B., McCulloh D.H. et al. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2015; 103 (3): 744-8.
24. Valckx S.D.M., De Pauw I., De Neubourg D. et al. BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. *Hum Reprod.* 2012; 27 (12): 3531-9.
25. La Marca A., Minasi M.G., Sighinolfi G. et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2012; 108 (5): 777-83. e2.
26. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. A higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5637923. DOI: 10.1155/2017/5637923.
27. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. Corrigendum to "a higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos". *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 1718068. DOI: 10.1155/2017/1718068.
28. Li H.W.R., Lee V.C.Y., Ho P.C., Ng E.H.Y. Ovarian sensitivity index is a better measure of ovarian responsiveness to gonadotrophin stimulation than the number of oocytes during in-vitro fertilization treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31 (2): 199-203.
29. Huber M., Hadziosmanovic N., Berglund L., Holte J. Using the ovarian sensitivity index to define poor, normal, and high response after controlled ovarian hyperstimulation in the long gonadotropin-releasing hormone-agonist protocol: suggestions for a new principle to solve an old problem. *Fertil Steril.* 2013; 100 (5): 1270-6. e3.
30. Ziru J., Yinyu W., Jing L. et al. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 44: 90-104. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.07.004.
31. Chatziparasidou A., Christoforidis N., Samolada G., Nijs M. Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. *Andrologia.* 2014; 47 (8): 847-60.
32. Coates A., Hesla J.S., Hurliman A. et al. Use of suboptimal sperm increases the risk of aneuploidy of the sex chromosomes in preimplantation blastocyst embryos. *Fertil Steril.* 2015; 104 (4): 866-72.
33. Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol.* 2013; 35 (6): 571-9.
34. Liss J., Chromik I., Szczylgińska J. et al. Current methods for preimplantation genetic diagnosis. *Ginekolog Polska.* 2016; 87 (7): 522-6.
1. Gunnala V., Irani M., Melnick A. et al. One thousand seventy-eight autologous IVF cycles in women 45 years and older: the largest single-center cohort to date. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (3): 435-40.
2. Catford S.R., McLachlan R.I., O'Bryan M.K., Halliday J.L. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2017; 5 (4): 610-21.
3. Keshishyan E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. The state of health and development of children born after in vitro fertilization. [Sostoyanie zdorov'ya i razvitiye detej, rozhdennyh posle ekstrakorporal'nogo oplodotvorenija]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 59 (5): 15-22 (in Russian).
4. Hyrapetian M., Loucaides E.M., Sutcliffe A.G. Health and disease in children born after assistive reproductive therapies (ART). *J Reprod Immunol.* 2014; 106: 21-6.
5. Bouillon C., Fauque P. Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies. *Arch Pediatr Publication.* 2013; 20 (5): 575-9.
6. Whitelaw N., Bhattacharya S., Hoad G. et al. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod.* 2014; 29 (7): 1452-8.
7. Simpson J.L. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19 (3): 177-82.
8. Rimm A.A., Katayama A.C., Diaz M. et al. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28 (8): 699-705.
9. Hiura H., Okae H., Chiba H. et al. Imprinting methylation errors in ART. *Reprod Med Biol.* 2014; 13 (4): 193-202.
10. Mussa A., Molinatto C., Cerrato F. et al. Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatrics.* 2017; 140 (1): e20164311.
11. Hansen M., Kurinczuk J.J., de Klerk N. et al. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (4): 852-63.
12. Goel N.J., Meyers L.L., Frangos M. Pseudohypoparathyroidism type 1B in a patient conceived by in vitro fertilization: another imprinting disorder reported with assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (6): 975-9. DOI: 10.1007/s10815-018-1129-1.
13. Jaques A.M., Amor D.J., Baker H.V. et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2014; 94 (7): 2674-9.
14. Foix-L'Hélias L., Aerts I., Marchand L. et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod.* 2012; 27 (7): 2186-92.
15. Wainstock T., Walfisch A., Shoham-Vardi I. et al. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (3): 314. e1-314.e14.
16. Bunevicius A., Matukevicius A., Deltuva V. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor after in vitro fertilization: illustrative case report and systematic literature Review. *World Neurosurgery.* 2018; 113: 129-34.
17. Sekhon L., Shaia K., Santistevan A. et al. The cumulative dose of gonadotropins used for controlled ovarian stimulation does not influence the odds of embryonic aneuploidy in patients with normal ovarian response. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34 (6): 749-58.
18. Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C. et al. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril.* 2016; 105 (5): 1307-13.
19. Garcia-Herrero S., Cervero A., Mateu E. et al. Genetic analysis of human preimplantation embryos. *Curr Top Dev Biol.* 2016; 120: 421-77.
20. Chiang T., Schultz R.M., Lampson M.A. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biol Reprod.* 2012; 86 (1): 1-7.
21. Franasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H. et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014; 101 (3): 656-63. e1.
22. Ubaldi F.M., Cimadomo D., Capalbo A. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience. *Fertil Steril.* 2017; 107 (5): 1173-80.
23. Goldman K.N., Hodes-Wertz B., McCulloh D.H. et al. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2015; 103 (3): 744-8.
24. Valckx S.D.M., De Pauw I., De Neubourg D. et al. BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. *Hum Reprod.* 2012; 27 (12): 3531-9.
25. La Marca A., Minasi M.G., Sighinolfi G. et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2012; 108 (5): 777-83. e2.
26. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. A higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5637923. DOI: 10.1155/2017/5637923.
27. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. Corrigendum to "a higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos".

References:

1. Gunnala V., Irani M., Melnick A. et al. One thousand seventy-eight autologous IVF cycles in women 45 years and older: the largest single-center cohort to date. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (3): 435-40.
2. Catford S.R., McLachlan R.I., O'Bryan M.K., Halliday J.L. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2017; 5 (4): 610-21.
3. Keshishyan E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. The state of health and development of children born after in vitro fertilization. [Sostoyanie zdorov'ya i razvitiye detej, rozhdennyh posle ekstrakorporal'nogo oplodotvorenija]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 59 (5): 15-22 (in Russian).
4. Hyrapetian M., Loucaides E.M., Sutcliffe A.G. Health and disease in children born after assistive reproductive therapies (ART). *J Reprod Immunol.* 2014; 106: 21-6.
5. Bouillon C., Fauque P. Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies. *Arch Pediatr Publication.* 2013; 20 (5): 575-9.
6. Whitelaw N., Bhattacharya S., Hoad G. et al. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod.* 2014; 29 (7): 1452-8.
7. Simpson J.L. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19 (3): 177-82.
8. Rimm A.A., Katayama A.C., Diaz M. et al. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28 (8): 699-705.
9. Hiura H., Okae H., Chiba H. et al. Imprinting methylation errors in ART. *Reprod Med Biol.* 2014; 13 (4): 193-202.
10. Mussa A., Molinatto C., Cerrato F. et al. Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatrics.* 2017; 140 (1): e20164311.
11. Hansen M., Kurinczuk J.J., de Klerk N. et al. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (4): 852-63.
12. Goel N.J., Meyers L.L., Frangos M. Pseudohypoparathyroidism type 1B in a patient conceived by in vitro fertilization: another imprinting disorder reported with assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (6): 975-9. DOI: 10.1007/s10815-018-1129-1.
13. Jaques A.M., Amor D.J., Baker H.V. et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2014; 94 (7): 2674-9.
14. Foix-L'Hélias L., Aerts I., Marchand L. et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod.* 2012; 27 (7): 2186-92.
15. Wainstock T., Walfisch A., Shoham-Vardi I. et al. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (3): 314. e1-314.e14.
16. Bunevicius A., Matukevicius A., Deltuva V. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor after in vitro fertilization: illustrative case report and systematic literature Review. *World Neurosurgery.* 2018; 113: 129-34.
17. Sekhon L., Shaia K., Santistevan A. et al. The cumulative dose of gonadotropins used for controlled ovarian stimulation does not influence the odds of embryonic aneuploidy in patients with normal ovarian response. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34 (6): 749-58.
18. Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C. et al. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril.* 2016; 105 (5): 1307-13.
19. Garcia-Herrero S., Cervero A., Mateu E. et al. Genetic analysis of human preimplantation embryos. *Curr Top Dev Biol.* 2016; 120: 421-77.
20. Chiang T., Schultz R.M., Lampson M.A. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biol Reprod.* 2012; 86 (1): 1-7.
21. Franasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H. et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014; 101 (3): 656-63. e1.
22. Ubaldi F.M., Cimadomo D., Capalbo A. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience. *Fertil Steril.* 2017; 107 (5): 1173-80.
23. Goldman K.N., Hodes-Wertz B., McCulloh D.H. et al. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2015; 103 (3): 744-8.
24. Valckx S.D.M., De Pauw I., De Neubourg D. et al. BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. *Hum Reprod.* 2012; 27 (12): 3531-9.
25. La Marca A., Minasi M.G., Sighinolfi G. et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2012; 108 (5): 777-83. e2.
26. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. A higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5637923. DOI: 10.1155/2017/5637923.
27. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. Corrigendum to "a higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos".

- Biomed Res Int.* 2017; 2017: 1718068. DOI: 10.1155/2017/1718068.
28. Li H.W.R., Lee V.C.Y., Ho P.C., Ng E.H.Y. Ovarian sensitivity index is a better measure of ovarian responsiveness to gonadotrophin stimulation than the number of oocytes during in-vitro fertilization treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31 (2): 199-203.
 29. Huber M., Hadziosmanovic N., Berglund L., Holte J. Using the ovarian sensitivity index to define poor, normal, and high response after controlled ovarian hyperstimulation in the long gonadotropin-releasing hormone-agonist protocol: suggestions for a new principle to solve an old problem. *Fertil Steril.* 2013; 100 (5): 1270-6. e3.
 30. Ziru J., Yinyu W., Jing L. et al. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 44: 90-104. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.07.004.
 31. Chatziparasidou A., Christoforidis N., Samolada G., Nijs M. Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. *Andrologia.* 2014; 47 (8): 847-60.
 32. Coates A., Hesla J.S., Hurliman A. et al. Use of suboptimal sperm increases the risk of aneuploidy of the sex chromosomes in preimplantation blastocyst embryos. *Fertil Steril.* 2015; 104 (4): 866-72.
 33. Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol.* 2013; 35 (6): 571-9.
 34. Liss J., Chromik I., Szczyglińska J. et al. Current methods for preimplantation genetic diagnosis. *Ginekol Polska.* 2016; 87 (7): 522-6.

Сведения об авторах:

Пицхелаури Елена Германовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: Elena-dok@rambler.ru.

Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Белоусова Вера Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Богомазова Ирина Михайловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Гарина Анастасия Олеговна – студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

About the authors:

Pitskhelauri Elena Germanovna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: Elena-dok@rambler.ru.

Strizhakov Alexander Nikolaevich – MD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Timokhina Elena Vladimirovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Belousova Vera Sergeevna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Bogomazova Irina Mikhailovna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Garina Anastasiya Olegovna – Medical Student, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.