

Плаксына А.Н.^{1,2}, Ковтун О.П.¹, Николаева Е.Б.³

Вспомогательные репродуктивные технологии: анализ достигнутых результатов и поиск новых решений (обзор литературы)

1 - ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2 - ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум», 3 - ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охраны здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург

Plaxina A.N., Kovtun O.P., Nikolaeva E.B.

Assisted reproductive technologies: analysis of the results achieved and the search for new solutions (review of literature)

Резюме

Снижение рождаемости в регионах Российской Федерации вызывает серьезную озабоченность не только врачебного сообщества, но и органов государственных власти. Инструментом решения проблемы может быть использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако по данным мета-анализов и систематических обзоров дети, рожденные при помощи ВРТ, имеют более высокую заболеваемость, инвалидность и смертность, чем в популяции. Применение предимплантационной генетической диагностики и последующих ВРТ позволит предупредить рождение детей с заболеваниями, несовместимыми с жизнью или приводящими к инвалидности. В тоже время остаются нерешенными вопросы целесообразности выделения ассигнований из федерального и региональных бюджетов на ВРТ, которые позволят в указанном объеме возместить субсидирование квот при трудовой занятости в производстве будущего специалиста. Необходимо создание регистров, разработка технологии моделирования исходов ВРТ с участием большого круга специалистов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, дети, бесплодие, предимплантационная генетическая диагностика

Summary

Fertility decline in the regions of the Russian Federation is a serious concern not only the medical community but also public authorities. A tool for solving problems can be the use of assisted reproductive technologies (ART). However, according to meta-analyses and systematic reviews children born using assisted reproduction have a higher morbidity, disability and mortality than the population. The use of preimplantation genetic diagnosis and subsequent ART would prevent the birth of children with diseases incompatible with life or leading to disability. At the same time, there remain unresolved questions of whether the allocation of funds from the Federal and regional budgets for ART, which will allow the volume to compensate for subsidies of quotas in employment in the production of a future specialist. It is necessary to create registers, development of technology of modeling the outcomes of IVF with a wide range of specialists.

Key words: assisted reproductive technologies, children, infertility, preimplantation genetic diagnosis

Снижение рождаемости в регионах Российской Федерации вызывает серьезную озабоченность не только органов государственных власти, но и врачебного сообщества. Опыт многих стран показывает, что вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) как мера политики по повышению рождаемости, могут создать положительный доминирующий репродуктивный эффект. Исследование корпорации RAND на основании опыта стран, использующих демографические возможности ВРТ, демонстрирует, что британский суммарный коэффициент рождаемости (СКР) может увеличиться на 0,04

порядковых пункта. Этот показатель аналогичен традиционным мерам политики по увеличению рождаемости, повышающим СКР на 0,07 порядковых пункта и снижающим влияние старения населения на 1,7% [1].

Швейцарскими экономистами была создана математическая модель себестоимости процедуры ВРТ и возмещения правительственных инвестиций в течение жизни потенциального налогоплательщика [2]. Авторы указывают на семикратный возврат затраченных правительством вложений при трудовой занятости в производстве будущего специалиста. При оценке подобной

модели экономисты Великобритании пришли к выводу о возврате денежных средств в 8,5 кратном объеме при рождении детей от одноплодной беременности [3]. Правительство Греции по данным оценки возместит инвестиции, вложенные в процедуры ВРТ на 182% [4.] Однако в данных исследованиях не были учтены такие факторы, как заболеваемость, инвалидность и смертность для данной группы детей, которые могут существенно повлиять на возмещение затрат.

Безусловно, вспомогательные репродуктивные технологии вносят свой вклад в положительную тенденцию демографических показателей, однако, в тоже время, возможно, именно они оказывают влияние и на динамику заболеваемости, инвалидности и смертности, что было отмечено в ряде мета-анализов и систематических обзоров. Так, количество детей, требующих интенсивной терапии в отделениях реанимации, по данным Министерства здравоохранения и социального обслуживания Северной Америки возросло с 35,5 % ($p < 0.0001$) до 55 % ($p < 0.0001$), соответственно с 2009-2010 по 2012-2013 годы [5]. При этом затраты на госпитализацию детей в палаты интенсивной терапии и реанимации увеличились с 19 990 до 28 418 американских долларов в период с 2009-2010 по 2011-2012 г.г.

По данным мета-анализа 2017 г., представленного американскими исследователями, основными осложнениями при многоплодной беременности помимо преждевременных родов (33.2%; по сравнению с 11,3% в популяции) являются маловесные дети (6.3% при одноплодных беременностях и 55.2% при беременностях двойней) [6]. Исходя из базы данных MOSART [7], содержащей информацию о 282 971 женщине, родившей детей от одноплодной и многоплодной беременностей, 18 439 женщинах, которым было проведена ВРТ, и 42 649 женщинах, имеющих в анамнезе бесплодие, но зачавших детей спонтанно, был отмечен повышенный риск преждевременных родов при одноплодной беременности в субфертильных (ОШ 1,24; 95% ДИ, 1.12-1.38) и ВРТ (ОШ: 1,53; 95% ДИ 1,40-1,67) группах. При сравнении групп ВРТ и женщин с бесплодием в анамнезе было отмечено повышение риска преждевременных родов в первой группе (ВРТ) по сравнению с субфертильными женщинами (ОШ 1,23; 95% ДИ 1.08-1.41) и рождения детей с низкой массой тела (ОШ 1,26; 95% ДИ 1.08-1.47). Помимо перинатальной смертности конечными точками данного исследования были показатели преждевременного рождения, низкая масса тела, задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР) В многофакторный анализ были включены такие показатели, как возраст матери, раса, образование, социально-экономический статус, курение, паритет, артериальная гипертензия, пол ребенка, уровень перинатальной помощи. Риск рождения детей с низкой массой тела от одноплодной беременности был увеличен в группе субфертильных женщин (ОШ 1,20; 95% ДИ 1.06-1.36), и ВРТ – группе (ОШ: 1,51; 95% ДИ 1.37-1.67). Показатели ЗВУР достоверно не различались во всех трех группах. Риск перинатальной смертности был выше в субфертильной группе (ОШ 1,51; 95% ДИ 1.05-2.17), но

не различался между группами ВРТ и спонтанной беременности.

Мета-анализ и систематический обзор когортных исследований 2017 года [16], включающий 64 работы, оценивающих 60 210 детей от многоплодных беременностей после ВРТ (ЭКО и ИКСИ) и группу сравнения 146 737 спонтанно зачатых детей от многоплодных беременностей выявил, что преждевременные роды среди детей от ВРТ были в 51.5% [95% ДИ 48.7-54.3] перинатальная смертность составляла 3.0 % (95% ДИ: 2.5-3.7), 12.1% (95% ДИ: 10.4-14.1) детей были рождены с 29-31 нед, 49.8% (95% ДИ: 47.6-52.0) с низкой массой тела, 8.4% (95% ДИ: 7.1-9.9) с очень низкой массой тела, 16.2% (95% ДИ: 12.9-20.1) малыши к гестационному возрасту, 4.7% (95% ДИ: 4.0-5.6) имели врожденные пороки развития [8]. Авторы рекомендуют разработку многоцентровых популяционных исследований для получения достоверных данных.

При оценке в мета-анализе одноплодных беременностей 181 741 после ВРТ и 4 636 508, зачатых спонтанно, также преждевременное рождение оставалось достоверно выше в 10.9% [95% ДИ 10.0-11.8], рождение в сроке 29-31 нед. 2.4% (95% CI 1.9-3.0) [9]. Проспективное когортное исследование 1161 женщин: 561 зачавших беременность при помощи ВРТ (223 ЭКО и 338 ИКСИ) и 600 при естественной беременности выявило повышение риска преждевременного рождения в группе ВРТ ОШ 1.72, 95% ДИ 1.04–2.87 [10].

Анализируя способ родоразрешения детей, зачатых при использовании репродуктивных технологий, по данным мета-анализа 13 работ, включающего 126 911 женщин с одноплодной беременностью после ВРТ, частота оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения была достоверно выше (ОШ 0.85, 95 % ДИ: 0.80, 0.91) [11]. Помимо этого данные мета-анализа 50 работ, на основании 161 370 беременностей после ВРТ и 2 280 241 спонтанно зачатых демонстрируют преимущественно оперативное родоразрешение (ОР 1.58, 95% CI 1.48-1.70) [12]. В другом же проспективном когортном исследовании при оценке исходов беременностей 1161 женщины, из которых 561 зачавших беременность при помощи ВРТ (223 ЭКО и 338 ИКСИ) и 600 при естественной беременности достоверных отличий в способе родоразрешения выявлено не было ОШ 1.03 (95 % ДИ: 0.75–1.41) [13]. Кроме того, не было найдено и значимой разницы в частоте госпитализаций детей в отделения реанимации 0.95 (0.59–1.54) в исследовании [14], проведенном голландскими учеными, включающем 6 694 женщины, 470 из них – после индукции овуляции, 511 – искусственной инсеминации, 2 437 после программ ЭКО / ИКСИ, при сравнении детей после ЭКО/ИКСИ и спонтанно зачатых. При отсутствии единого регистра происходит систематическая ошибка во мнении врачей, транслируемая во многих исследованиях – здоровые дети, зачатые при помощи ВРТ, на этап отделения интенсивной терапии и реанимации недоношенных (ОРИТН) не госпитализируются, поэтому создается убеждение, что все дети, зачатые от репродуктивных технологий недоношенные и имеют те

или иные заболевания. Только при включении бесплодной пары в регистр, разработке дизайна исследования с этапа процедуры ВРТ, оценке течения беременности, исходов родов и здоровья детей будут получены достоверные данные.

Учитывая, что основными показателями, влияющими на перинатальную смертность, являются срок гестации и масса тела ребенка, нами было проведено нерандомизированное проспективное когортное наблюдательное исследование [15], в результате которого были установлены взаимосвязи между сроком гестации, массой тела детей и этиологической причиной бесплодия в различных возрастных категориях женщин. В ходе работы были выявлены корреляционные связи и доказано, что дети от матерей моложе 30 лет, при первичном бесплодии имеют большую массу тела при рождении, чем дети от женщин с первичным бесплодием в возрасте старше 30 лет. Тем временем, женщины с вторичным бесплодием в возрасте менее 30 лет имеют детей с большей массой тела при рождении, чем женщины, имеющие вторичное бесплодие, но относящиеся к старшей возрастной группе. Тем не менее, среди младшей возрастной группы, у женщин со вторичным бесплодием рождаются дети с большим гестационным сроком и массой тела, чем у женщин этой возрастной группы, имеющих бесплодие первичной этиологии. При наличии вторичного бесплодия с увеличением возраста женщин рождаются дети с меньшим гестационным возрастом и массой тела.

Кроме того, относительный риск рождения женщинами в возрасте старше 30 лет детей от многоплодной беременности был в 2,1 раз выше, чем женщинами в возрастной группе младше 30 лет. Одновременно относительный риск рождения женщинами при вторичном бесплодии детей от многоплодной беременности в 4,2 раза выше, чем женщинами, имеющими бесплодие первичной этиологии. Преобладание многоплодной беременности в группе старше 30 лет, вероятно, связано с подсадкой большего количества эмбрионов для увеличения частоты наступления беременности. Также было оценено достижение доношенности детей в зависимости от характера бесплодия и возраста женщин. Так, относительный риск рождения женщинами старше 30 лет недоношенных детей в 1,2 раза выше, чем женщинами моложе 30 лет. На основании проведенного анализа были выделены следующие факторы риска, оказывающие достоверно неблагоприятное воздействие на перинатальные исходы: возраст женщин старше 30 лет (в 1,2 раза чаще рождение детей с малым гестационным сроком и массой тела; в 2,1 раза чаще наступление многоплодных беременностей), вторичное бесплодие (частота многоплодных беременностей в 4,2 раза больше; минимальный срок гестации и масса тела, относительно других сравниваемых групп, у женщин старшего репродуктивного возраста).

Основываясь на популяционных исследованиях, одноплодная беременность является наиболее важной стратегией в снижении неблагоприятных исходов ВРТ, в т.ч. преждевременных родов. Однако по результатам многочисленных исследований основным неблагоприят-

ным фактором, оказывающим негативное влияние на развитие отрицательных исходов, в т.ч. преждевременных родов, являются два - субфертильность и индукция овуляции. По мнению президента российской ассоциации репродукции человека, д.м.н., профессора В.С. Корсака [16], при эффективности ВРТ в лечении бесплодия, имеющаяся частота встречаемости нарушений не позволяет ставить вопрос о неприемлемости данных методов. При разработке дизайна работ сравнение лучше всего проводить с пациентками с субфертильностью, у которых беременность наступила самостоятельно. Субфертильность и индукция овуляции является причиной нарушений кардиометаболических профилей при обследовании 2577 детей в возрасте 5-6 лет (повышенный уровень глюкозы в группе индукции овуляции: 0.4 ммоль/л, 95% ДИ 0.2 - 0.6; ЭКО/ИКСИ: 0.2 ммоль/л, 95% ДИ 0.0 - 0.5) [17]. При обследовании 213 детей, в возрасте четырех лет, родившихся от одноплодной беременности только на фоне овариальной стимуляции, авторами [18] было выявлено увеличение риска развития астмы 1,96 (95% ДИ 1.00-3.84). Выполнение протоколов в естественном цикле позволит, по мнению авторов [19] способствовать рождению детей с массой тела более 2500 гр. (p=0.001).

Оценивая влияние репродуктивных технологий на риск развития неопластических процессов [20] при проведении популяционного исследования по данным за 1991-2013 гг. о 242 187 новорожденных (2603 (1,1%) ВРТ-дети; 1721 (0,7%) индукции овуляции, 237 863 (98,3%) спонтанно зачатые) за период наблюдения (медиана, 10,55 лет) было диагностировано 1498 (0,6%) новообразований. Заболеваемость новообразованиями была выше как среди детей, зачатых с помощью ВРТ (1,5 /1000 человек/год), так и после индукции овуляции (1,0 /1000 человек/лет), по сравнению с естественно зачатыми детьми (0,59 /1000 человек/год; метод Каплана-Мейера, p <.001). Достоверность данных сохранялась даже после сопоставления по таким конфаундерам, как гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия, преждевременные роды, возраст матери (ОР 2,48 (95% ДИ, 1.71-3.50); ОР 1.96; (95% ДИ 1.14-3.36), для всех новообразований и всех злокачественных опухолей, соответственно). По данным израильских ученых обследуя 9 042 детей, зачатых при ВРТ и 211 763 зачатых спонтанно, отмечено повышение относительного риска развития ретинобластомы (ОР 6.18, 95% ДИ 1.22-31.2) и опухолей почки (ОР 3.25, 95% ДИ 1.67-6.32) [21].

Анализируя, почему все - таки дети от одноплодной беременности после ВРТ имеют неблагоприятные перинатальные исходы, при оценке баз данных PubMed и Cochrane databases с 1982 по 2012 гг., авторами [22] было также отмечено, что пары с «субфертильностью» более 1 года по сравнению с семьями со временем наступления беременности менее 1 года имеют риск преждевременных родов ОР 1.35, (95 % ДИ 1.22 - 1.50). В парах, которым провели ЭКО/ИКСИ по сравнению со спонтанным зачатием пар с «субфертильностью» более 1 года риск преждевременных родов составлял ОР 1.55 (95% ДИ 1.30 - 1.85); зачатие после индукции овуляции и/или инсеми-

нации по сравнению с парами со временем наступления беременности менее 1 года - ОР 1.45 (95% ДИ 1.21 - 1.74); ЭКО/ИКСИ одноплодные по сравнению с наступлением спонтанной беременности у пар сиблингов, не использовавших ВРТ составлял ОР 1.27 (95% ДИ 1.08 - 1.49). Подводя итоги, авторы резюмировали, что субфертильность является главным фактором риска плохих перинатальных исходов при ВРТ. Факторы, связанные со стимуляцией и/или методы ВРТ, также имеют значение. Необходимы дальнейшие исследования механизмов эпигенетики, эффектов криоконсервации, протоколов стимуляции и времени культивирования. Для оценки влияния технологии, сред культивирования, манипуляций на эмбрионах необходимы мета-анализы, включающие систематические обзоры данных центров репродукции, имеющих одинаковый уровень качества специалистов и оснащенности оборудованием [23, 24].

Вспомогательные репродуктивные технологии производятся во временном аспекте параллельно с эпигенетическим репрограммированием и потенциально могут оказывать негативное влияние на их течение [25]. Во всех случаях причиной развития заболеваний, по мнению ученых, является нарушение статуса метилирования импринтированных генов на этапах дробления [26].

В систематическом обзоре и мета-анализе [27], проведенном в 2014-2015 гг. была включена информация с 1978 по 2013гг. из систем Medline, EMBASE, Cochrale Library и Web of Science, содержащая сведения о метилиции ДНК и заболеваниях импринтинга у детей, зачатых при помощи ВРТ, по сравнению с детьми от спонтанно наступившей беременности. Заболевания импринтинга в группе ВРТ-детей встречались в 3,67 раз чаще, чем в контрольной группе (95% ДИ 1.39, 9.74). При этом взаимосвязи между технологиями ВРТ и ДНК метилицией H19: -0.46 (-1.41, 0.49), PEG1-MEST: 0.47 (-2.07, 3.01), GRB10: -0.05 (-0.43, 0.33), IGF2: -0.15 (-1.09, 0.79), SNRPN: -0.55 (-1.55, 0.46), KvDMR/KCNQ10T1: -0.16 (-0.34, 0.02) и PEG3: -0.24 (-1.72, 1.24) выявлено не было.

С целью профилактики генетических заболеваний позиционируется предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) [28], которая, по мнению Tur-Kaspa I. [29], должна рассматриваться как составляющая превентивной медицины и покрываться медицинской страховкой. Предимплантационная генетическая диагностика позволяет выявлять заболевания, несовместимые с жизнью или вызывающие инвалидность детей, такие как спинальная мышечная атрофия, болезнь Гантингтона, синдром ломкой X-хромосомы, муковисцидоз, гемофилия, гемоглобинопатии и другие хромосомные нарушения, а также гены восприимчивости к раку с поражением нервной системы.

В настоящее время накопилось достаточное количество данных о возможности профилактики митохондриальных заболеваний с помощью ПГД [30-32]. Митохондриальные заболевания выявляются с частотой 1 на 7500 родившихся живыми и могут быть связаны с мутациями в митохондриальной ДНК (мтДНК) или ядерной ДНК (ядДНК) [33]. Результаты успешного проведения ПГД

35-летней женщине с нарушениями mtDNA (синдром MELAS - митохондриальная энцефалопатия, лактат ацидоз и инсульт) позволили родить здорового ребенка [34]. Опубликованы данные о рождении здорового мальчика 42-летней женщиной с синдромом Ли, благодаря использованию ПГД [35].

Предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) ооцитов и эмбрионов является самой ранней формой пренатального тестирования, проводимого уже на протяжении 25 лет. При наличии транслокаций у родителей возможен отбор эмбриона со сбалансированным набором хромосом. По данным Кохрановской группы при проведении предимплантационного генетического скрининга измененного количества хромосом (анэуплоидии) при ЭКО или ИКСИ выявлялось достоверное снижение частоты рождения детей у женщин старшего репродуктивного возраста и с повторными неудачами ВРТ ОР 0.59 (95% ДИ 0.44 - 0.81) и ОР 0.41 (95% ДИ 0.20 - 0.88) [36].

При переносе эмбрионов из криоконсервации (n = 6647), после ЭКО и ИКСИ (n = 42 242) и спонтанном зачатии (n = 288 542) по данным национальной Medical Birth Registries наблюдаются лучшие перинатальные исходы: преждевременные роды ОР 0.84 (95% ДИ 0.76-0.92) и низкая масса тела ОР 0.84 (95% ДИ 0.76-0.92), очень низкая масса тела (ОНМТ) ОР 0.81 (95% CI 0.71-0.91) по сравнению с эмбрионами из программ ЭКО и ИКСИ, но худшие при сравнении с естественно зачатыми детьми (преждевременные роды ОР 1.49 (95% ДИ 1.35-1.63), низкая масса тела ОР 1.27 (95% ДИ 1.13-1.43), очень низкая масса тела (ОНМТ) ОР 1.69 (95% ДИ 1.33-2.15), перинатальная смертность ОР 1.39 (95% ДИ 1.03-1.87), неонатальная смертность ОР 1.87 (95% ДИ 1.23-2.84), младенческая смертность ОР 1.92 (95% ДИ 1.36-2.72) [37].

Нидерландскими учеными было выявлено, что овариальная гиперстимуляция и процедура ВРТ не связаны с повышением риска врожденных пороков развития (ВПР). Были найдены положительные корреляции между временем достижения беременности, длительным бесплодием и ВПР [38].

По результатам докторской диссертации Лебедева И.Н. [26] были сделаны выводы о том, что эпимутации (локус KCNQ10T1) могут регистрироваться и при спонтанном прерывании беременностей, наступивших естественным путем. Супружеские пары с нарушениями фертильности или невынашиванием беременности имеют предрасположенность к эпигенетической нестабильности, что делает геном их потомства подверженным эпигенетическим изменениям, независимо от того, использовались или нет методы искусственного оплодотворения.

Среда для культивирования эмбрионов, возможно, оказывает влияние на антропометрические показатели детей [39]. Для достоверной оценки, по мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования. В тоже время другая группа авторов опровергает данные факты и утверждает об отсутствии влияния среды [40] на рост и массу тела новорожденных детей.

В исследовании [41] было продемонстрировано, что существует два модифицирующих фактора метилиции ДНК: эмбриональная культура 5% по-сравнению с 20% кислорода (уровень метилиции CCGG $p=0.0009$, LINE1 $p=0.0135$) и перенос свежих, по сравнению с замороженными, эмбрионами (уровень метилиции CCGG $p<0.0001$, LINE1 $p=0.0137$). При этом мужской пол более подвержен изменениям ДНК метилиции, чем женский.

Таким образом, проведение ПГД и последующих вспомогательных репродуктивных технологий помогает семьям иметь шанс рождения здорового ребенка. Однако, несмотря на совершенствование репродуктивных технологий исходы остаются предметом научных дискуссий. Как демонстрируют исследования, причина возникновения отрицательных результатов и генетических заболеваний после репродуктивных методик связана с предгравидарным грузом. При обсуждении факторов, влияющих на исходы ВРТ, ученые акцентируют внимание на качество дизайна работ, субфертильность в анамнезе, на наличие феномена спонтанной редукции, провоцирующего преждевременные роды; влияние конфаундеров (возраст матери, раса, хронические заболевания, паритет, уровень образования, уровень перинатальной помощи); улучшение показателей при переносе эмбрионов из криоконсер-

вации в естественном цикле без стимуляции. Поэтому необходимы дальнейшие исследования с участием большого круга специалистов для разработки технологии моделирования исходов ВРТ, основанных на данных регистров. ■

Плаксина А.Н. – к.м.н., научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, кафедра палкинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, руководитель реабилитационного комплекса ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум», г.Екатеринбург **Ковтун О.П.** – член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры палкинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП., первый проректор ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г.Екатеринбург; **Николаева Е.Б.** – д.м.н., главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Свердловской области по пренатальной диагностике, главный внештатный специалист УрФО по медицинской генетике, главный врач ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»; Автор, ответственный за переписку – Плаксина Анна Николаевна – 620042, г.Екатеринбург, ул. Краснокамская, 36. тел. (343) 287-77-70, plaxina@bonum.info

Литература:

1. Русанова Н.Е. Репродуктивные возможности демографического развития: автореф. дис. ... докт. экон.наук: 08.00.05 / Русанова Нина Евгеньевна – Москва, 2010. – 48 с.
2. Long-term economic benefits attributed to IVF-conceived children: a lifetime tax calculation / M.P. Connolly, M.S. Pollard, S. Hoorens [et al.] // *Am J Manag Care.* – 2008. - Vol.14, N9. –P. 598-604.
3. Assessing long-run economic benefits attributed to an IVF-conceived singleton based on projected lifetime net tax contributions in the UK / M. Connolly, F. Gallo, S. Hoorens [et al.] // *Human Reproduction* – 2009. - Vol.24, N.3. –P. 626–632.
4. Estimating the long-term effects of in vitro fertilization in Greece: an analysis based on a lifetime-investment model / V. Fragoulakis, N. Maniadas // *Clinicoecon Outcomes Res.* - 2013 Jun 20;5:247-55. doi: 10.2147/CEOR.S44784.
5. Public health implications of a North American publicly funded in vitro fertilization program; lessons to learn / Shaulov T, Belisle S, Dahan MH. // *J Assist Reprod Genet.* 2015 Sep;32(9):1385-93. doi: 10.1007/s10815-015-0530-2.
6. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2014 / Saswati Sunderam; Dmitry M. Kissin; Sara B. Crawford; Suzanne G. Folger, Denise J. Jamieson; Lee Warner; Wanda D. Barfield // *Surveillance Summaries.*- 2017.- 66(6);1–24
7. The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (Perinatal Outcomes Associated With Assisted Reproductive Technology: The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART) / Declercq E, Luke B, Belanoff C, et al// *Fertil Steril.* - 2015;103:888-895.
8. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection among multiple births: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies / Qin JB, Sheng XQ, Wang H, Chen GC, Yang J, Yu H, Yang TB // *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Mar;295(3):577-597. doi: 10.1007/s00404-017-4291-2.
9. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis./ Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, Wang H. // *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Feb;295(2):285-301. doi: 10.1007/s00404-016-4250-3.
10. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction/ Farhi A, Reichman B, Boyko V, Hourvitz A, Ron-El R, Lerner-Geva L. // *Reprod Biomed Online.* 2013 May;26(5):454-61. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.01.014.
11. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis / Zhao J, Xu B, Zhang Q, Li YP // *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Aug 30;14(1):51. doi: 10.1186/s12958-016-0188-3
12. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-

- analysis of cohort studies / Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S // *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):73-85.e1-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007.
13. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction / Farhi A, Reichman B, Boyko V, Hourvitz A, Ron-El R, Lerner-Geva L // *Reprod Biomed Online*. 2013 May;26(5):454-61. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.01.014.
 14. Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes / Bendorp AJ, Hukkelhoven CW, van der Veen F, Mol BW, Lambalk CB, van Wely M // *Fertil Steril*. 2016 Aug;106(2):371-377.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.042.
 15. Плакшина А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.01.09 / Плакшина Анна Николаевна – Екатеринбург, 2011. – 28 с.
 16. Здоровье детей и ВРТ: обзор данных мировой практики / В.С.Корсак // *Репродуктивная медицина и демография* – 2014. - С.154- 160
 17. Subfertility and assisted reproduction techniques are associated with poorer cardiometabolic profiles in childhood / Pontesilli M, Painter RC, Grooten LJ, van der Post JA, Mol BW, Vrijkotte TG, Repping S, Roseboom TJ // *Reprod Biomed Online*. 2015 Mar;30(3):258-67. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.006. Epub 2014 Nov 25
 18. Asthma and asthma medication use among 4-year-old offspring of subfertile couples—association with IVF? / Kuiper DB, Seggers J, Schendelaar P, Haadsma ML, Roseboom TJ, Heineman MJ, Hadders-Algra M // *Reprod Biomed Online*. 2015 Nov;31(5):711-4. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.08.002.
 19. Natural cycle IVF reduces the risk of low birthweight infants compared with conventional stimulated IVF / Mak W, Kondapalli LA, Celia G, Gordon J, DiMattina M, Payson M // *Hum Reprod*. 2016 Apr;31(4):789-94. doi: 10.1093/humrep/dew024.
 20. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years / Wainstock T, Walfisch A, Shoham-Vardi I, Segal I, Harlev A, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. // *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar;216(3):314.e1-314.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.015.
 21. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel / Lerner-Geva L, Boyko V, Ehrlich S, Mashiach S, Hourvitz A, Haas J, Margalioth E, Levran D, Calderon I, Orvieto R, Ellenbogen A, Meyerovitch J, Ron-El R, Farhi A. // *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Apr;64(4). doi: 10.1002/pbc.26292.
 22. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. / Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB [et al.] // *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):87-104.
 23. Live births achieved via IVF are increased by improvements in air quality and laboratory environment / Heitmann RJ, Hill MJ, James AN, Schimmel T, Segars JH, Csokmay JM, Cohen J, Payson MD. // *Reprod Biomed Online*. 2015 Sep;31(3):364-71. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.04.011. Epub 2015 May
 24. In Vitro Fertilization Research is Translational Research / DeCherney AH, Barnett RL. // *Reprod Sci*. 2016 Dec;23(12):1634-1638
 25. Assisted reproductive technology alters deoxyribonucleic acid methylation profiles in bloodspots of newborn infants / Estill MS, Bolnick JM, Waterland RA, Bolnick AD, Diamond MP, Krawetz SA // *Fertil Steril*. 2016 Sep 1;106(3):629-639.e10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.006.
 26. Лебедев И.Н. Эпигенетические модификации генома в эмбриональном периоде онтогенеза человека: автореф. дис. ... д-ра.мед.наук: 03.00.15 / Лебедев Игорь Николаевич. - Новосибирск, 2008. – 34 с.
 27. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously / Lazaraviciute G, Kauser M, Bhattacharya S, Haggarty P, Bhattacharya S // *Hum Reprod Update*. 2014 Nov-Dec;20(6):840-52. doi: 10.1093/humupd/dmu033.
 28. Clinical management of in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis / *Semin Reprod Med*.- 2012 Aug;30(4):309-22.
 29. Preimplantation genetic diagnosis for inherited neurological disorders /Tur-Kaspa I, Jeelani R, Doraiswamy PM // *Nat Rev Neurol*. 2014 Jul;10(7):417-24. doi: 10.1038/nrneurol.2014.84. Epub 2014 May 27.
 30. Preventing the transmission of mitochondrial DNA disorders using prenatal or preimplantation genetic diagnosis / Smeets HJ, Sallevelt SC, Dreesen JC, de Die-Smulders CE, de Coo IF. // *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Sep;1350:29-36. doi: 10.1111/nyas.12866.
 31. Concise reviews: Assisted reproductive technologies to prevent transmission of mitochondrial DNA disease / Richardson J, Irving L, Hyslop LA, Choudhary M, Murdoch A, Turnbull DM, Herbert M. // *Stem Cells*. 2015 Mar;33(3):639-45. doi: 10.1002/stem.1887.
 32. Preimplantation genetic diagnosis in mitochondrial DNA disorders: challenge and success / Sallevelt SC1, Dreesen JC, Drüsedau M, Spierts S, Coonen E, van Tienen FH, van Golde RJ, de Coo IF, Geraedts JP, de Die-Smulders CE, Smeets HJ // *J Med Genet*. 2013 Feb;50(2):125-32. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101172.
 33. A national perspective on prenatal testing for mitochondrial disease / Nesbitt V, Alston CL, Blakely EL, Fratter C, Feeney CL, Poulton J, Brown GK, Turnbull DM, Taylor RW, McFarland R // *Eur J Hum Genet*. 2014 Nov;22(11):1255-9. doi: 10.1038/ejhg.2014.35.
 34. Mutation-free baby born from a mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like syndrome carrier after blastocyst trophectoderm

- preimplantation genetic diagnosis / Heindryckx B, Neupane J, Vandewoestyne M, Christodoulou C, Jackers Y, Gerris J, Van den Abbeel E, Van Coster R, Deforce D, De Sutter P // Mitochondrion. 2014 Sep;18:12-7. doi: 10.1016/j.mito.2014.08.005.*
35. . *PGD for the m.14487 T>C mitochondrial DNA mutation resulted in the birth of a healthy boy / Sallevelt SC, Dreesen JC, Drüsedau M, Hellebrekers DM, Paulussen AD, Coonen E, van Golde RJ, Geraedts JP, Gianaroli L, Magli MC, Zeviani M, Smeets HJ // Hum Reprod. 2017 Jan 24. doi: 10.1093/humrep/dew356*
36. *Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection / M.Twisk, S. Mastenbroek, M. van Wely, M // Editorial Group: Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group: 21 JAN 2009 10.1002/14651858.CD005291.pub2*
37. *Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group/ Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB[et al.] // Hum Reprod. 2013 Sep;28(9):2545-53.*
38. *Dysmorphic features in 2-year-old IVF/ICSI offspring. Seggers J, Haadsma ML, Bos AF [et al.], Early Hum Dev. 2012 Oct;88(10):823-9. , The Netherlands.*
39. *Does the type of culture medium used influence birthweight of children born after IVF? / Zandstra H, Van Montfoort AP, Dumoulin JC // Hum Reprod. 2015 Mar;30(3):530-42. doi: 10.1093/humrep/deu346.*
40. *No effect of embryo culture media on birthweight and length of newborns / Lin S, Li M, Lian Y, Chen L, Liu P // Hum Reprod. 2013 Jul;28(7):1762-7. doi: 10.1093/humrep/det095.*
41. *Global DNA methylation levels are altered by modifiable clinical manipulations in assisted reproductive technologies / Ghosh J, Coutyfaris C, Sapienza C, Mainigi M // Clin Epigenetics. 2017 Feb 6;9:14. doi: 10.1186/s13148-017-0318-6. eCollection 2017*