

ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ВРТ: ОБЗОР ДАННЫХ МИРОВОЙ ПРАКТИКИ

ПРЕЗИДЕНТ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА,
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
ЗАО «МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ЦЕНТР РЕПРОДУКТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ»
Владислав Станиславович
Корсак



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

За последние 30 лет вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) стали ведущим методом лечения мужского и женского бесплодия, приведя к рождению более 4 млн детей во всем мире [12]. При этом основной целью применения данных технологий является не только преодоление бесплодия, но и рождение здорового потомства. Первоначальные опасения, касающиеся здоровья детей, рожденных в результате применения ВРТ, были опровергнуты: многочисленные наблюдения показали, что их физическое и психическое развитие не отличается от таковых у детей, рожденных в результате естественного зачатия. Однако с прошествием времени стали появляться сообщения о регистрации редких нарушений импринтинга, которые возникали у детей, зачатых в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Такие нарушения являются одним из проявлений эпигенетических изменений, что заставляет нас более внимательно изучить влияние ЭКО на эпигенетическую регуляцию генома и ее значение для будущих поколений [45]. В настоящее время наибольшее внимание уделяется следующим аспектам здоровья детей:

- эпигенетические нарушения;
- врожденные пороки развития;
- состояние детей при рождении;
- соматическое здоровье;
- умственно-психическое развитие.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОМА

Геном человека состоит примерно из 30 тыс. генов. Генетический материал, который образно можно назвать «жестким диском», исходно одинаковый для всего организма, в каждой клетке включается по-разному. За активацию и инактивацию генов и, как следствие, дифференцировку клеток отвечают эпигенетические процессы или своеобразное «программное обеспечение» [45]. Механизмы эпигенетической регуляции включают в себя метилирование ДНК, модификацию гистонов, геномный импринтинг и структурное ремоделирование хроматина. После завершения процессов дифференцировки эпигенетические маркеры фиксируются, обеспечивая стабильную работу популяции клеток.

От каждого из родителей мы наследуем гаплоидный набор хромосом, в результате чего образуется две копии каждой хромосомы, за исключением половых. Большинство генов обладают одинаковой активностью, не связанной с их материнским или отцовским происхождением, за исключением так называемых импринтинговых. Геномным импринтингом называется процесс выключения одной из копий генов, унаследованной от отца или матери. К импринтинговым относятся гены, отвечающие за раннее эмбриональное развитие, формирование нервной системы, поведенческие реакции и образование факторов, подавляющих развитие опухолей. При нарушении процессов импринтинга в организме образуется две активные копии генов вместо одной или обе копии генов инактивируются.

После завершения процессов дифференцировки эпигенетическая регуляция продолжается в течение всей жизни под воздействием факторов внешней среды (за исключением импринтинговых генов, которые выключаются раз и навсегда), в результате чего появляются новые эпигенетические маркеры. При этом существуют критические периоды, в которые нарушения регуляции наиболее значимы для дальнейшего развития организ-

ма. К ним относятся период гаметогенеза, оплодотворения и раннего эмбриогенеза. Эпигенетические нарушения, возникшие на ранних этапах развития организма, могут проявляться как у новорожденных, так и в более поздние периоды жизни, хотя наши знания в данной области пока остаются ограниченными [45, 25].

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ВРТ НА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКУЮ РЕГУЛЯЦИЮ ГЕНОМА

ВРТ вмешиваются во все критические периоды эпигенетической регуляции генома. Подтверждает наличие эпигенетических нарушений у детей, рожденных в результате применения ВРТ, значительно повышенный уровень метилирования ДНК в образцах их пуповинной крови и пониженный в плаценте [32].

В норме на этапе гаметогенеза происходит стирание прежних меток импринтинга, и к моменту оплодотворения в ооците и сперматозоиде формируются новые метки в зависимости от пола родителя. Контролируемая стимуляция суперовуляции, которая является стандартной для протокола ЭКО, изменяет микросреду в фолликуле и может оказывать влияние на данный процесс. Изменения метилирования генов импринтинга в ооцитах, полученных в результате стимуляции овуляции, зарегистрированы как у животных, так и у человека [52]. При этом отмечается дозозависимый эффект: чем выше доза гонадотропинов при стимуляции овуляции, тем более выражены нарушения метилирования [41]. Болезни импринтинга (синдром Ангельмана и синдром Беквита – Видемана), развитие которых связывают с проведением стимуляции овуляции и/или протоколом ЭКО, описаны ниже. Однако не стоит забывать, что данные процедуры проводятся у пациентов с исходным нарушением фертильности, что само по себе может оказывать влияние на эпигенетическую регуляцию генов и требует дальнейшего исследования.

В случае дозревания ооцита *in vitro* (IVM) процесс метилирования ДНК изменяется еще в большей степени. При дозревании ооцита на среде изменяется активность более 2 тыс. генов, степень активации которых превышает нормальные показатели в 2–10 раз [28].

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов – методика, применяемая для преодоления мужского фактора бесплодия (ИКСИ) – также может оказывать влияние на эпигенетическую регуляцию. Дробление эмбрионов, полученных в результате ИКСИ, происходит медленнее, а образующиеся бластоцисты содержат меньшее количество клеток и имеют более низкий уровень хэтчинга [25], однако клиническое значение этих изменений до конца не изучено. На настоящий момент существуют данные, как подтверждающие повышение частоты болезней импринтинга в результате проведения ИКСИ [10, 46], так и опровергающие это утверждение [51].

Следующим критическим периодом для эпигенетической регуляции является развитие эмбриона до стадии бластоцисты. В это время геном эмбриона (за исключением генов импринтинга) подвергается тотальному деметилированию и активизируется, после чего процессы метилирования (то есть эпигенетической ре-

гуляции) начинаются заново и обеспечивают дальнейшее развитие организма. Эмбрион в этот период особенно уязвим для повреждающих факторов внешней среды. Несмотря на разработку современных сред и инкубаторов, условия культивации в них неидеальны. Кроме того, повреждающее действие могут оказывать манипуляции, проводимые на эмбрионах, и даже процедура переноса эмбрионов в полость матки.

Абсолютное большинство исследований, изучающих влияние условий и длительности культивации эмбрионов на здоровье потомков, проведено на животных, что не позволяет в полной мере переносить их на человека. Данные, полученные в результате этих исследований, подтверждают гипотезу, что качество среды для культивации, длительность культивации и процедура переноса влияют на процессы эпигенетической регуляции, развитие сердечно-сосудистых, метаболических и поведенческих нарушений у потомков [25, 45]. Так, выявлено значительное повышение активности ферментов, участвующих в регуляции сердечно-сосудистой системы и метаболизма, у мышей, зачатых в результате как стандартной процедуры ЭКО, так и изолированного переноса эмбрионов. Степень активации ферментов при этом была максимальной в группе ЭКО, отражая степень агрессивности воздействия [57]. При изучении влияния условий и длительности культивации эмбрионов мышей на развитие и поведенческие реакции потомков показано, что нарушения метилирования ДНК регистрируются уже на стадии зиготы. У плодов, зачатых в результате ЭКО, отмечались задержка внутриутробного развития и низкий вес при рождении. После 3 месяцев развития (что примерно соответствует периоду постпубертата у человека) отмечены низкий уровень тревожности, нарушение пространственного восприятия и снижение памяти [14, 16]. Исследования, проведенные на овцах и крупном рогатом скоте, показали, что изменение параметров культивации эмбрионов приводит к нарушению эпигенетической регуляции, макросомии и повышению заболеваемости у потомков [23].

У человека получены данные, свидетельствующие о том, что более длительная культивация эмбриона до стадии бластоцисты может привести к повышению частоты осложнений беременности [54]. Также обращает на себя внимание низкий вес детей, рожденных в результате применения ВРТ вне зависимости от количества плодов [54, 55]. В литературе описано влияние как минимум двух импринтинговых генов на задержку внутриутробного развития [17, 50], что может объяснить данную ситуацию с точки зрения нарушения эпигенетической регуляции. Сам по себе низкий вес при рождении является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у взрослых [2, 3]. К сожалению, существует достаточно ограниченное количество исследований, изучающих заболеваемость подростков и взрослых, зачатых в результате ЭКО. В отличие от детского возраста, где параметры психического и умственного развития не отличаются от таковых у детей после естественного зачатия, в периоде пубертата были выявлены метаболические отклонения.



В частности, у таких подростков отмечается более высокое артериальное давление, повышен уровень глюкозы натощак и нарушено распределение подкожно-жировой клетчатки [7–9].

Криоконсервация гамет и эмбрионов также может оказывать негативное влияние на эпигенетическую регуляцию за счет процедуры замораживания/размораживания и применения криопротекторов [61, 63]. Клиническое влияние криоконсервации эмбриона на здоровье детей остается предметом изучения. Первоначальный результат систематического обзора показал снижение перинатальной смертности по сравнению со «свежим» протоколом ЭКО [60]. Однако анализ шведского реестра выявил, что у детей, рожденных в результате переноса криоконсервированных эмбрионов, действительно реже отмечается низкий вес при рождении, но частота преждевременных родов, макросомии и перинатальной смертности повышена по сравнению с переносом «свежих» эмбрионов [53].

НАРУШЕНИЯ ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА И МЕТОДЫ ВРТ

Впервые связь нарушений импринтинга и применения методов ВРТ была описана в 2002 году у двух детей с синдромом Ангельмана. Синдром Ангельмана, или синдром «смеющейся куклы», – редкое заболевание, частота встречаемости в популяции которого составляет 1 на 15 тыс. детей. Клинические проявления синдрома включают умственную отсталость, задержку речевого развития, частый смех без повода, сложности в обучении, атаксию, микроцефалию и судороги. Причиной развития синдрома Ангельмана является нарушение экспрессии гена UBE3A на 15-й хромосоме в результате делеции 15q11-q13 ($\approx 70\%$ случаев), мутации в гене UBE3A ($\approx 11\%$) или дисомии (7%). На настоящий момент в мире описано 7 случаев развития синдрома Ангельмана у детей, рожденных после применения ЭКО и/или ИКСИ [40]. У 5 детей причиной развития заболевания является эпигенетическая мутация, что свидетельствует о тесной связи между применением методов ВРТ и синдромом Ангельмана. Кроме того, в литературе описаны случаи развития синдрома Ангельмана у детей субфертильных родителей, при этом зачатие наступало как естественным путем, так и в результате индукции овуляции [13, 39, 56].

Вторым нарушением импринтинга, которое связывают с применением методов ВРТ, является синдром Беквита – Видемана. В популяции это достаточно редкое заболевание, встречающееся в 1 случае на 13,7 тыс. новорожденных. Среди детей, рожденных в результате ЭКО, частота этого синдрома повышается в 4–5 раз и составляет 1 случай на 4 тыс. новорожденных [19]. Описано более 60 случаев развития синдрома после применения методов ВРТ [1, 40]. Основными проявлениями заболевания являются макросомия, макроглоссия, висцеромегалия, дефекты передней брюшной стенки, омфалоцеле, микроцефалия и эмбриональные опухоли. Во внутриутробном периоде отмечаются многоводие, плацентомегалия и макросомия. Поврежденная область им-

принтинга, отвечающая за развитие заболевания, локализуется на 11-й хромосоме (11p15) и включает в себя несколько генов. Несмотря на значительное повышение частоты заболевания среди детей, зачатых в результате применения ВРТ, связь синдрома с проведением процедуры до конца не доказана. Несколько когортных исследований не выявило связи между синдромом Беквита – Видемана и ЭКО, что, однако, может быть связано с достаточно редкой встречаемостью в популяции и спорадичностью возникновения [31, 35].

ВРТ И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

По данным проведенных метаанализов и систематических обзоров, частота врожденных пороков развития (ВПР) у детей, родившихся в результате применения ВРТ, превышает популяционные значения на 15–40% и составляет 3–4% (по сравнению с 2–3% среди детей, зачатых естественным путем) [20, 24, 27]. Среди пороков развития преобладают дефекты нервной трубки, атрезия пищевода и ануса и врожденные пороки сердца [30].

Большое количество исследований посвящено изучению влияния отдельных ВРТ на частоту пороков развития. По данным литературы, даже такие «щадящие» методики, как индукция овуляции и внутриматочная инсеминация, приводят к повышению риска относительно популяционного, однако в меньшей степени, чем ЭКО [49]. При этом применение метода ИКСИ, по данным последних проведенных метаанализов, не увеличивает частоту пороков развития [38, 58]. Однако существуют наблюдения, показывающие, что у таких детей повышается частота гипоспадий [59]. Культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты, наоборот, может приводить к повышению частоты ВПР. Так, у детей, рожденных в результате переноса бластоцист, повышен риск ВПР до 1,43 (95%ДИ 1,14–1,81) по сравнению с переносом эмбрионов на стадии дробления [29]. Криоконсервация эмбрионов, по данным большинства исследователей, на вероятность ВПР не влияет [48].

Предметом изучения остается причина повышения частоты ВПР: до сих пор неясно, являются ли они результатом применения методов ВРТ или зависят от возраста, состояния здоровья, причины и длительности бесплодия родителей [6]. Так, исследование шведского регистра показало, что у детей, родившихся в результате применения ВРТ, риск врожденных пороков повышен до 5%. Скорректированное по году рождения, возрасту матери и паритету отношение шансов (ОШ) по-прежнему остается повышенным до 1,44 (95%ДИ 1,32–1,57). Однако при проведении коррекции по большему количеству факторов (включая курение и длительность бесплодия) повышенный риск исчезает (ОШ 1,12; 95%ДИ 0,99–1,28) [31]. Таким образом, причина повышения частоты врожденных пороков развития может быть связана с особенностями здоровья родителей, в том числе и с длительностью бесплодия.

Благоприятным фактором является то, что с течением времени и увеличением длительности наблюдения



за когортой детей частота пороков развития не повышается, а наоборот, прослеживается тенденция к ее снижению [48]. Это может быть связано как с совершенствованием технологии, так и с повышением доступности ВРТ, а следовательно, с сокращением длительности бесплодия и более молодым возрастом родителей.

СОСТОЯНИЕ ДЕТЕЙ ПРИ РОЖДЕНИИ

Беременность и роды после процедуры ЭКО/ИКСИ традиционно относят к осложненным, что большей частью обусловлено высокой частотой многоплодных беременностей. В настоящее время, в связи с введением в практику селективного переноса одного эмбриона, возникает вопрос: насколько одноплодные беременности, полученные в результате ВРТ, отличаются от беременностей после естественного зачатия? По данным систематического обзора и метаанализа, проведенного группой исследователей, такие дети по-прежнему остаются в группе риска по возникновению осложнений при вынашивании и в родах [47]. Так, частота родов на сроках до 37-й недели гестации повышается на 3% по сравнению с группой естественного зачатия. Относительный риск (ОР) составляет 1,54 (95%ДИ 1,47–1,62). ОР родов до 32 недель – 1,68 (95%ДИ 1,48–1,91). Также дети, зачатые в результате применения ВРТ, имеют более низкий вес при рождении: ОР рождения ребенка с низким весом (менее 2,5 кг) составляет 1,65 (95%ДИ 1,56–1,75), с очень низким весом (менее 1,5 кг) – 1,93 (95%ДИ 1,72–2,17). Частота перинатальной смертности повышена: ОР составляет 1,87 (95%ДИ 1,48–2,37). Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии требуется на 7% чаще (ОР 1,58; 95%ДИ 1,42–1,77). Кроме того, ОР задержки внутриутробного развития у таких детей составляет 1,39 (95%ДИ 1,27–1,52) [47].

Причины осложненного течения беременности и родов после ВРТ остаются неизвестными. Они могут быть обусловлены как влиянием стимуляции супероуляции на качество клеток и рецептивность эндометрия, культивацией эмбрионов *in vitro*, так и особенностями бесплодных пар, которые отличаются от здоровой популяции [34]. Риск рождения детей с малым весом или задержкой внутриутробного развития плода остается высоким даже у субфертильных пар, у которых беременность наступила самостоятельно, без медикаментозного лечения [42]. Таким образом, перинатальные исходы новорожденных могут быть связаны как с особенностями применения ВРТ, так и с исходными характеристиками родителей.

СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

Анализ литературы показывает, что соматическое здоровье детей, рожденных в результате применения ВРТ, не отличается от такового у естественно зачатых детей [5, 37]. В исследования были включены дети, рожденные в результате одноплодных беременностей не ра-

нее 32-й недели гестации, средний срок гестации составил 39,3 недели.

В 2005 году было обследовано 1515 детей в возрасте от 4,5 до 5,5 лет, средний возраст детей составил (5,1 + 0,3) года [5]. Сравнивались группы детей, рожденных в результате естественной беременности, ЭКО и ЭКО + ИКСИ. Родители детей достоверно не отличались по возрасту, образованию, социальному происхождению, употреблению алкоголя и курению. Было отмечено отсутствие статистически значимых отличий по большинству показателей умственного и физического развития во всех трех группах детей. В группах детей, родившихся в результате применения ВРТ, было достоверно больше обращений в медицинские учреждения (74% рожденных в результате ИКСИ и 77% – ЭКО), чем в группе детей, родившихся после естественного оплодотворения (57%). Также больше детей, родившихся в результате применения ВРТ, нуждались в хирургическом лечении (24% – ИКСИ и 3% – ЭКО) по сравнению с группой детей, родившихся после естественного оплодотворения (1%).

В 2008 году было обследовано 199 детей в возрасте 10 лет, из них 109 детей родились с применением ВРТ (ИКСИ) и 90 детей – в результате естественной беременности. Родители детей достоверно не отличались по возрасту, происхождению. Были сделаны выводы об отсутствии достоверных отличий в умственном и физическом развитии данных двух групп детей [37].

Заслуживают внимания работы, посвященные изучению частоты сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, поскольку низкий вес при рождении и преждевременные роды, характерные для этой популяции, являются доказанными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Некоторые исследователи отмечают более частую встречаемость артериальной гипертензии, повышение уровня глюкозы натощак и нарушение распределения подкожно-жировой клетчатки у подростков этой популяции [8–9]. Анализ других исследований, проведенных с целью выявления ранних признаков сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, не выявил отклонений от популяционных значений [62].

Данные анализа более 2 млн детей, рожденных в Дании в 1963–2009 годах, свидетельствуют о более высоком риске онкологических заболеваний у детей, зачатых в результате применения ВРТ (коэффициент риска 1,17; 95%ДИ 1,04–1,32). В детском возрасте отмечается повышение частоты лейкозов (коэффициент риска 1,33; 95%ДИ 1,01–1,75). В возрасте старше 20 лет чаще встречаются рак кожи (коэффициент риска 1,82; 95%ДИ 1,36–2,44), онкологические заболевания мочевыводящей (коэффициент риска 2,87; 95%ДИ 1,27–6,51) и эндокринной систем (коэффициент риска 3,29; 95%ДИ 1,54–7,03) [21]. В другом исследовании выявлено повышение частоты встречаемости ретинобластомы более чем в 5 раз [44].

УМСТВЕННО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ

В целом умственное развитие детей, рожденных в результате ЭКО/ИКСИ, не отличается от такового у ес-



тественно зачатых детей [22], то есть процедура ЭКО/ИКСИ не влияет на умственные и психические характеристики детей [36, 43]. Определяющими факторами для развития детей при этом являются образование и социальный статус матери.

Исследования, проведенные в Скандинавских странах и США для изучения частоты аутизма [15, 33, 48], дали противоречивые результаты. Во всех трех работах доказано, что риск аутизма не отличается от популяционного при одноплодной беременности. Для многоплодной беременности существуют данные, показывающие как повышение риска [18, 33], так и его снижение [48].

Детский церебральный паралич встречается в 2 раза чаще при применении ВРТ [26]. При этом развитие заболевания не зависит от таких родительских факторов, как возраст, паритет, курение, осложнения беременности, длительность бесплодия и др. [11, 64].

Изучению слуха и зрения посвящено сравнительно небольшое количество работ. Ни в одной из них не удалось зафиксировать повышение частоты сенсорных отклонений у детей, рожденных в результате применения ВРТ [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования на животных выявили связь между применением ВРТ и эпигенетическими нарушениями у потомства. В человеческой популяции эти нарушения проявляются в виде двух достаточно редких заболеваний: синдромов Ангельмана и Беквита – Видемана. Клиническое значение эпигенетических изменений и влияние на них процедур ВРТ до конца не изучены. В большинстве случаев отклонения в состоянии здоровья детей объясняются родительскими факторами, из которых наиболее важными представляются возраст, курение и длительность бесплодия. На основании данных литературы можно сделать следующие заключения: применение ВРТ не приводит к повреждению генетического материала, в то же время использование высокодозированных протоколов стимуляции, «неоптимальных» сред для культивации эмбрионов и проведение микроманипуляций на гаметтах и эмбрионах повышают частоту эпигенетических нарушений. Изучение клинической реализации этих нарушений требует проведения тщательно спланированных исследований, включающих большое количество наблюдений и адекватно подобранную группу контроля. Учитывая данные о влиянии длительности бесплодия на частоту пороков развития и состояние детей при рождении, сравнение лучше всего проводить с пациентками с субфертильностью, у которых беременность наступила самостоятельно.

При этом следует отметить, что в настоящее время ВРТ являются единственным надежным способом преодоления бесплодия, а частота встречаемости выявленных нарушений не позволяет ставить вопрос о неприемлемости данных методов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amor D.J., Halliday J. A review of known imprinting syndromes and their associations with assisted reproduction technologies // *Hum. Reprod.* 2008. №23 (12). P. 2826–34.
2. Barker D.J. et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease // *Lancet* 1989. №2. P. 577–80.
3. Barker D.J. Coronary heart disease: a disorder of growth // *Horm. Res.* 2003. №59 (1). P. 35–41.
4. Barker D.J. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease // *Public Health.* 2012. №126. P. 185–9.
5. Bonduelle M. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception // *Hum. Reprod.* 2005. №20 (2). P. 413–9.
6. Brinton L.A. et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk // *Epidemiology.* 2005. №16 (4). P. 500–7.
7. Ceelen M. et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. №92 (9). P. 3417–23.
8. Ceelen M. et al. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception // *Hum. Reprod.* 2008. №23 (12). P. 2791–8.
9. Ceelen M. et al. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. №93 (5). P. 1682–8.
10. Cox G. et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects // *Am. Hum. Genet.* 2002. №71. P. 162–4.
11. Davies M.J. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects // *NEJM.* 2012. №366. P. 1803–13.
12. De Mouzon J. et al. World Collaborative Report on Assisted Reproductive Technology // *Human. Reprod.* 2002. №24 (9). P. 2310–20.
13. Doornbos M.E. et al. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study // *Hum. Reprod.* 2007. №22(9). P. 2476–80.
14. Ecker D.J. et al. Long-term effects of culture of preimplantation mouse embryos on behavior // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. №101 (6). P. 1595–600.
15. Ericson A. et al. Hospital care utilization of infants born after IVF // *Hum. Reprod.* 2002. №17. P. 929–32.
16. Fernández-González R. et al. Long-term effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development and behavior // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. №101 (6). P. 5880–5.
17. Fowden A.L. et al. Imprinted genes, placental development and fetal growth // *Horm. Res.* 2006. №65 (Suppl. 3). P. 50–8.
18. Grether J.K. et al. Is infertility associated with childhood autism? // *J. Autism Dev. Disord.* 2012. №43 (3). P. 663–72.



19. Halliday J. et al. Beckwith – Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study // *Am. J. Hum. Genet* 2004. №75. P. 526–8.
20. Hansen M. et al. Assister reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review // *Hum. Reprod.* 2005. №20 (2). P. 328–38.
21. Hargreave M. et al. Risk of cancer in offspring of women with fertility problems // *ESHRE*. 2012.
22. Hediger M.L. et al. Assisted reproductive technologies and children's neurodevelopmental outcomes // *Fertil. Steril.* 2013. №99 (2). P. 311–7.
23. Heindleder S. et al. Tissue-specific effects of in vitro fertilization procedures on genomic cytosine methylation levels in overgrown and normal sized bovine fetuses // *Biol. Reprod.* 2006. №75 (1). P. 17–23.
24. Helmerhorst F.M. et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies // *BMJ*. 2004. №328 (7434). P. 261.
25. Herndon C.N., Rinaudo P.F. ART and epigenetic disorders: should we be concerned? // *Biennial review of infertility: vol. 2*. NY: Springer, 2011. P. 197–210.
26. Hvidtjorn D. et al. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2009. №163. P. 72–83.
27. Jackson R.A. et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis // *Obstet Gynecol.* 2004. №103 (3). P. 551–63.
28. Jones J.M. et al. Gene expression profiling of human oocytes following in vivo and in vitro maturation // *Hum. Reprod.* 2008. №5 (23). P. 1138–1144.
29. Källén B. et al. Blastocyst versus cleavage stage transfer in in vitro fertilization: differences in neonatal outcome? // *Fertil. Steril.* 2010. №94. P. 1680–3.
30. Källén B. et al. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010. №88 (3). P. 137–43.
31. Källén B. et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods // *Ibid.* 2005. №73. P. 162–9.
32. Katari S. et al. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo // *Hum. Mol. Genet* 2009. №18 (20). P. 3769–78.
33. Klemetti R. et al. Health of children born as a result of in vitro fertilization // *Pediatrics.* 2006. 118. P. 1819–27.
34. Kondapalli L.A., Perales-Puchalt A. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? // *Fertil. Steril.* 2013. №99 (2). P. 303–10.
35. Ledegard O. et al. Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study // *Hum. Reprod.* 2005. №20 (4). P. 950–4.
36. Leslie G.I. Mental development of children conceived using intracytoplasmic sperm injection. The current evidence // *Minerva Ginecol.* №2004. №56. P. 247–57.
37. Leunens L. et al. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children // *Hum. Reprod.* 2008. №23 (1). P. 105–11.
38. Lie R. et al. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods: a meta-analysis // *Int. J. Epidemiol.* 2005. №34. P. 696–701.
39. Ludwig M. et al. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples // *J. Med. Genet* 2005. №42 (4). P. 289–91.
40. Manipalviratn S. et al. Imprinting disorders and assisted reproductive technology // *Fertil. Steril.* 2009. №91 (2). P. 305–15.
41. Market-Velker B.A. et al. Dual effects of superovulation: loss of maternal and paternal imprinted methylation in a dose-dependent manner // *Hum. Mol. Genet* 2009. №19 (1). P. 36–51.
42. Messerlian C. et al. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2013. №28 (1). P. 125–37.
43. Middelburg K.J. et al. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVK or ICSI – a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* 2008. №14. P. 19–31.
44. Moll A.C. et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in vitro fertilization // *Lancet* 2003. №361. P. 309–10.
45. Motrenko T. ART and risk of epigenetic reprogramming in offspring // *Rus. J. of Hum. Reprod.* 2012. №5. P. 93–97.
46. Orstavik K.H. et al. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection // *Am. J. Hum. Genet* 2003. №72 (1). P. 218–9.
47. Pandey S. et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2012. №18 (5). P. 485–503.
48. Pinborg A. et al. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study // *BMJ*. 2004. №329. P. 311.
49. Pinborg A. et al. Congenital anomalies after assisted reproductive technology // *Fertil. Steril.* 2013. №2 (99). P. 327–32.
50. Randhawa R., Cohen P. The role of insulin-like growth factor system in prenatal growth // *Mol. Genet Metab.* 2005. №86. P. 84–90.
51. Santos F. et al. Evaluation of epigenetic marks in human embryos derived from IVF and ICSI // *Hum. Reprod.* 2010. №25 (9). P. 2387–95.
52. Sato A. et al. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in superovulated oocytes // *Hum. Reprod.* 2007. №22. P. 26–35.
53. Sazonova A. et al. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos // *Hum. Reprod.* 2012. №27 (5). P. 1343–50.
54. Iidem. Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer // *Ibid.* 2011. №26 (2). P. 442–50.



55. Schieve L.A. et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology // *NEJM*. 2002. №346 (10). P. 731–7.
56. Sutcliffe A. et al. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders – a preliminary British survey // *Hum. Reprod.* 2006. №21 (4). P. 1009–11.
57. Watkins A.J. et al. Mouse embryo culture induces changes in postnatal phenotype including raised systolic blood pressure // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. №104. P. 5449–5454.
58. Wen J. et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2012. №97. P. 1331–7.
59. Wennerholm U.B. et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI // *Hum. Reprod.* 2000. №15 (4). P. 944–8.
60. Wennerholm U.B. et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data // *Ibid.* 2009. №24 (9). P. 2158–72.
61. Yan L.Y. et al. Effects of oocyte vitrification on histone modifications // *Reprod. Fertil. Dev.* 2010. №22 (6). P. 920–5.
62. Yeung E.H., Druschel C. Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies // *Fertil. Steril.* 2013. №99 (2). P. 318–326.
63. Yokochi T., Robertson K.D. Dimethyl sulfoxide stimulates the catalytic activity of *de novo* DNA methyl-transferase 3a in vitro // *Bioorg. Chem.* 2004. №32 (4). P. 234–43.
64. Zhu J.L. et al. Parental infertility and cerebral palsy in children // *Hum. Reprod.* 2010. №25. P. 3142–5.

СТАТЬЯ ПОДГОТОВЛЕНА ПРИ УЧАСТИИ:

ВРАЧА АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА РЕПРОДУКТОЛОГА

И.В. Мосягиной

АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА ОТДЕЛЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, НАУЧНОГО СОТРУДНИКА

НИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ФГБУ «ФЦСКЭ ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Л.В. Барабановой