

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 611.013.1/.2;591.3+616.7+618
doi:10.18499/2225-7357-2024-13-2-100-109
1.5.22 – клеточная биология



Фундаментальные основы, биологические, медицинские и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий: история создания, современное состояние и перспективы

Н. Н. Шевлюк✉

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Аннотация. К достижениям биологии и медицины последних десятилетий следует отнести создание вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Основными методами ВРТ являются: криоконсервация мужских и женских половых клеток, размораживание гамет, искусственное осеменение, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическое введение сперматозоидов (ИКСИ) (уточнить аббревиатуру), донорство ооцитов и сперматозоидов, культивирование эмбрионов после экстракорпорального оплодотворения, криоконсервация эмбрионов, размораживание эмбрионов, преимплантационная генетическая диагностика, селекция эмбрионов, перенос эмбрионов в матку или в маточные трубы, суррогатное материнство. Разработка фундаментальных основ ВРТ имеет длинную историю. Представление о возможности искусственного оплодотворения было выдвинуто еще в XVII веке А. Левенгуком. Успешные трансплантации зародышей из организма одного животного в организм другого с рождением детенышей были проведены в XIX веке. В середине XX века результаты разработки методов ВРТ получили технологическое значение и с середины XX века методы ВРТ перешли в практику животноводства. В практику медицины ВРТ вошли в последней четверти XX века. Выдающийся вклад во внедрение ВРТ в медицину внесли английские ученые – ветеринар и физиолог Роберт Джеффри Эдвардс (1925–2013), оптимизировавший метод ЭКО для медицины и акушер-гинеколог Патрик Кристофер Стептоу (1913–1988), разработавший лапароскопические методы получения человеческих яйцеклеток. В результате их деятельности в 1978 году появился первый ребенок, зачатый в результате ЭКО и последующей имплантации в матку. К настоящему времени с использованием ЭКО на свет появилось свыше 12 миллионов детей во всем мире. Например, количество родов после преодоления бесплодия с помощью ВРТ составило в России в 2019 г. 36008, это 2,4% от общего количества родов в стране. Наряду с медицинскими аспектами, для внедрения ВРТ в практику медицины потребовалось принятие ряда новых законов, регулирующих этот вид медицинской деятельности. Несмотря на достигнутые успехи, в обществе продолжает оставаться неоднозначное отношение к внедрению ВРТ в практику медицины.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии; экстракорпоральное оплодотворение; донорство ооцитов и сперматозоидов; доимплантационная генетическая диагностика

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шевлюк Н.Н. Фундаментальные основы, биологические, медицинские и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий: история создания, современное состояние и перспективы // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №2. С. 100–109. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-2-100-109>

REVIEW ARTICLES

Review article

Fundamentals, Biological, Medical and Social Aspects of Assisted Reproductive Technologies: History of Creation, Current State, Prospects

N. N. Shevlyuk✉

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract. The achievements of biology and medicine in recent decades include the creation of assisted reproductive technologies (ART). The main methods of ART are: cryopreservation of male and female germ cells, thawing of gametes, artificial insemination, in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), donation of oocytes and sperm, cultivation of embryos after in vitro fertilization, cryopreservation of embryos, thawing of embryos, preimplantation genetic diagnostics, embryo selection, embryo transfer into the uterus or fallopian tubes, surrogacy. The development of the fundamental principles of ART has a long history. The idea of

the possibility of artificial insemination was put forward in the 17th century by A. Leeuwenhoek. Successful transplantations of embryos from the body of one animal to the body of another with the birth of cubs were carried out in the 19th century. In the mid-twentieth century, the results of the development of ART methods received technological significance, and from the middle of the 20th century, ART methods moved into animal husbandry practice. ART entered medical practice in the last quarter of the twentieth century. An outstanding contribution to the introduction of ART in medicine was made by English scientists – veterinarian and physiologist Robert Geoffrey Edwards (1925–2013), who optimized the IVF method for medicine, and obstetrician-gynecologist Patrick Christopher Steptoe (1913–1988), who developed laparoscopic methods for obtaining human eggs. As a result of their activities, in 1978, the first child was born, conceived as a result of IVF and subsequent implantation into the uterus. To date, over 12 million children have been born worldwide using IVF. For example, the number of births after overcoming infertility with the help of ART was 36,008 in Russia in 2019, which is 2.4% of the total number of births in the country. Along with medical aspects, the introduction of ART into medical practice required the adoption of a number of new laws regulating this type of medical activity. Despite the successes achieved, society continues to have an ambiguous attitude towards the introduction of ART into medical practice.

Keywords: assisted reproductive technologies; in vitro fertilization; oocyte and sperm donation; preimplantation genetic diagnosis

Conflict of interests: the author declares no conflict of interests.

For citation: Shevlyuk N.N. Fundamentals, biological, medical and social aspects of assisted reproductive technologies: history of creation, current state, prospects. *Journal of Anatomy and Histopathology. 2024. V. 13, №2. P. 100–109.* <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-2-100-109>

Введение

К несомненным достижениям биологии и медицины следует отнести создание вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Основными методами ВРТ являются: криоконсервация мужских и женских половых клеток, размораживание гамет, искусственное осеменение, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическое введение сперматозоидов (ИКСИ), донорство ооцитов и сперматозоидов, культивирование эмбрионов после экстракорпорального оплодотворения, криоконсервация эмбрионов, размораживание эмбрионов, преимплантационная генетическая диагностика, селекция эмбрионов, перенос эмбрионов в матку или в маточные трубы, суррогатное материнство [1, 8–10, 20–23, 26, 27, 46, 48 и др.].

Обычно внедрение методов вспомогательной репродукции связывают с началом использования их в медицине для лечения бесплодия в последней четверти XX века. Однако разработка фундаментальных биологических основ этих методов имеет длинную историю.

Представление о возможности искусственного оплодотворения было выдвинуто еще в XVII веке А. Левенгуком [3, 26]. Успешные трансплантации развивающихся зародышей из организма одного животного в организм другого с рождением детенышей у самок реципиентов были проведены еще в XIX веке. Первые эксперименты были проведены на самках кролика, затем как отечественные, так и зарубежные исследователи успешно проводили такие эксперименты и на других животных (мыши, морские свинки, хомячки и др.) [3, 26].

Запросы практики животноводства стимулировали разработку метода экстракорпорального оплодотворения с последующей имплантацией развивающегося эмбриона в мат-

ку применительно к сельскохозяйственным животным. С внедрением вспомогательных репродуктивных технологий создавалась возможность резко увеличить количество потомства от высокопродуктивных животных. Можно было взять большое количество яйцеклеток из яичника высокопродуктивного животного, оплодотворять их экстракорпорально, в условиях *in vitro*, и затем имплантировать развивающиеся *in vitro* эмбрионы, созданные на основе биоматериала от элитных животных, в матки самок, которые не являлись элитными и не отличались высокой продуктивностью. Таким образом, количество потомства от одной элитной самки возрастало многократно по сравнению с естественной рождаемостью у них [3, 4, 26].

На основе анализа результатов использования ВРТ в животноводстве стало возможным применение этих технологий и в медицине (для помощи бесплодным супружеским парам). При этом для внедрения вспомогательных репродуктивных технологий в практику медицины потребовалось также и принятие ряда новых законов, регулирующих этот вид медицинской деятельности.

История создания и фундаментальные биологические основы методов вспомогательных репродуктивных технологий

Исследования половых клеток под микроскопом впервые осуществил голландский торговец и естествоиспытатель-любитель Антони ван Левенгук (1632–1723). Используя созданные им микроскопы, он вместе со студентом-медиком Лейденского университета Иоганном (Яном) Гамом в 1677 г. впервые увидел мужские половые клетки (названные им «семенными зверьками») различных животных (насекомых, рыб, амфибий, птиц, млекопитающих), а также проследил их

перемещение по половым путям самки после совокупления. Однако роль и значимость сперматозоидов в процессе оплодотворения в то время еще не была определена. Одновременно с А. Левенгуком в 70-е гг. XVII века голландский ученый Ян Сваммердам (1637–1680) также занимался изучением спермы различных животных под микроскопом, исследовал процесс оплодотворения у животных и проводил эксперименты по искусственному оплодотворению (на примере амфибий) [3, 26, 28].

Роль и значимость «семенных зверьков» в процессе оплодотворения стала общепризнанной только во второй половине XVIII века после работ итальянского ученого Ладзаро Спалланцани (1729–1799), который дал подробную характеристику процесса оплодотворения у животных [3, 4, 26, 28]. Л. Спалланцани экспериментально установлено наличие у лягушек и жаб оплодотворения вне материнского организма и доказана необходимость взаимодействия сперматозоидов с яйцеклетками для дальнейшего развития организма. Им выявлено, что сперматозоиды образуются в половых железах самца. Он также экспериментально доказал возможность искусственного осеменения млекопитающих. Термин «сперматозоид» впервые ввел в научный оборот Карл Эрнст Бэр (1791–1877) в начале XIX века [3, 26, 28].

Женские половые клетки рыб, амфибий, рептилий и птиц были известны еще со времен античности. Что же касается женских половых клеток млекопитающих животных и человека, то они были впервые подробно описаны российским ученым К.Э. Бэр в 1827 г. (до этого яйцеклеткой считали графов пузырьки, впервые описанный голландцем Ренье де Граафом (1641–1643) в 1672 г. [3, 26, 28] в его работе «Новый трактат о женских органах, служащих деторождению».

Основные закономерности и методы ВРТ были первоначально разработаны на примере сельскохозяйственных и лабораторных животных. Следует подчеркнуть, что фундаментальные исследования по вопросам репродукции млекопитающих широко проводились в СССР. Так, в 1947 г. коллективом авторов под руководством В.К. Милованова была установлена способность спермы млекопитающих выдерживать замораживание и длительное хранение при низкой температуре без потери биологической полноценности, и был разработан способ сохранения спермы сельскохозяйственных животных, который стал широко использоваться в СССР и за рубежом [19]. Отечественными биологами (И.И. Ивановым, В.К. Миловановым, Н.В. Комиссаровым, И.В. Смирновым) был разработан метод искусственного осеменения [3, 4, 26, 31], расширяющий возможность использования элитных животных, повышающий эффективность селекции, снижающий риск распространения болезней, передающихся половым путем.

Значительные успехи были достигнуты учеными Советского Союза в разработке способов трансплантации эмбрионов. Так, А.И. Лопыриным в 40–60-е гг. была разработана и оптимизирована методика трансплантации эмбрионов у овец. А.В. Квасницким в 1950 г. была впервые в мире проведена успешная пересадка эмбрионов у свиней и получены живые поросята после развития трансплантированных эмбрионов. В СССР были разработаны методы длительного хранения в замороженном виде спермы, зигот и эмбрионов овец [4, 17, 18, 26].

Благодаря работам вышеперечисленных ученых в середине XX века эти эксперименты по искусственному осеменению, экстракорпоральному оплодотворению и трансплантации эмбрионов получили технологическое значение и, начиная со второй половины XX века эти методы ВРТ из исследовательских лабораторий перешли в практику животноводства [4, 26]. Метод трансплантации эмбрионов направлен на трансплантацию эмбрионов от более ценных в племенном отношении самок менее ценным. Для проведения трансплантации эмбрионов отечественными учеными был разработан ряд методов ВРТ: метод обеспечения суперовуляции у самок-доноров (при которой одновременно созревает несколько десятков яйцеклеток); методы экстракорпорального оплодотворения; методы культивирования зародышей в питательной среде до стадии бластоцисты; определены критерии качества полученных эмбрионов; разработаны способы их глубокой криоконсервации и размораживания; разработаны способы и аппаратура, позволяющие осуществить транспортировку зародышей к месту обитания самок реципиентов [4].

На основе методов криоконсервации были созданы банки-хранилища генетического материала, что позволило транспортировать эмбриональный материал на большие расстояния и широко использовать материал этих банков для целей селекции и размножения животных.

К настоящему времени с использованием ВРТ в разных странах мира получено уже много миллионов животных.

Достижения в области регуляции репродукции

В 20–30-е гг. XX века были выяснены многие механизмы регуляции процессов репродукции. Использование этих механизмов и внедрение их в практику способствовали прогрессу биологии и медицины.

Немецкий биохимик Адольф Фридрих Иоганн Бутенадт (1903–1995) в 1928 г. выделил в кристаллическом виде женский половой гормон эстрон, а затем в 30-е гг. впервые выделил мужские половые гормоны (андростерон, дегидроэпиандростерон, тестостерон),

женский половой гормон прогестерон, установил их химическую структуру и предложил способы их промышленного производства. Независимо от него в 1934–1935 гг. швейцарский химик Леопольд Стефан Ружичка (1887–1976) осуществил синтез мужских половых гормонов андростерона и тестостерона [3, 28]. Эти исследования Л.С. Ружички и А.Ф.И. Бутенадта в 1939 г. были удостоены Нобелевской премии в области химии за работы по половым гормонам [14, 15].

В 1932 г. американский биохимик Эдвард Адельберт Дойзи (1893–1986) из фолликулярной жидкости выделил женский половой гормон эстрадиол [14, 28]. В 1943 г. Э.А. Дойзи был удостоен Нобелевской премии (совместно с Хенриком Дамом) по физиологии и медицине (но не за работы по половым стероидам, а за работы по открытию химической структуры витамина К).

В 30–40-е гг. XX века на примере домашних и лабораторных животных были установлены роль и значимость гонадотропных гормонов аденогипофиза (ФСГ, ЛГ), гонадотропная роль хорионического гонадотропина. Эти гормоны стали широко использоваться в животноводстве в целях регуляции репродукции сельскохозяйственных животных [4, 30]. Гонадотропины стали применяться в животноводстве для обеспечения суперовуляции (одновременное созревание достаточно большого количества фолликулов).

Медицинские аспекты применения методов вспомогательной репродукции

Несмотря на то, что в медицинской среде и в целом в обществе было много противников разработки и внедрения ВРТ в практику медицины, во второй половине XX века во множестве лабораторий мира было положено начало этому процессу. Успешнее других продвигались работы в этом направлении у исследователей из Великобритании. Выдающийся вклад в разработку ВРТ в медицине внес английский ученый (ветеринар и физиолог) Роберт Джеффри Эдвардс (1925–2013). С начала 60-х гг. XX века он стал проводить исследования по экстракорпоральному оплодотворению с использованием человеческих половых клеток. Им также были разработаны и оптимизированы питательные среды для культивирования эмбрионов ранних стадий развития. В 1968 г. он смог добиться экстракорпорального оплодотворения яйцеклетки человека в условиях эксперимента. Большое значение для внедрения ВРТ в практику медицины имели работы английского акушера-гинеколога, специалиста в области лечения бесплодия, Патрика Кристофера Стептоу (1913–1988), разработавшего лапароскопические методы получения человеческих яйцеклеток. В результате деятельности этих исследователей 25 июля 1978 г. появился на свет

первый ребенок, зачатый в результате экстракорпорального оплодотворения и последующей имплантации в матку (Луиза Браун) [23, 26, 45, 50]. За исследования по разработке вспомогательных репродуктивных технологий в 2010 г. Роберт Эдвардс стал нобелевским лауреатом в области физиологии и медицины [45, 50].

Следует отметить, что даже и после приговора Р. Эдвардсу Нобелевской премии за исследования по разработке ВРТ, в части общества (в том числе и среди иерархов религиозных конфессий) продолжало оставаться неодобрительное отношение к внедрению ВРТ в практику медицины.

В Советском Союзе первые дети, зачатые в результате экстракорпорального оплодотворения и последующей имплантации эмбрионов в матку, появились на свет в начале 1986 г. в клиниках Москвы и Ленинграда. Так, в ленинградской клинике коллективом исследователей, успешно решившим эту проблему, руководил Анатолий Илларионович Никитин [23]. Использование ВРТ в российских клиниках широко распространено. Так, количество родов после преодоления бесплодия с помощью ВРТ составило в России в 2019 г. 36008, это 2,4% от общего количества родов в стране, в 2018 г. – также 2,4% [10].

Уже свыше 10 лет в России финансовое обеспечение вспомогательных репродуктивных технологий проводится за счет системы обязательного медицинского страхования [5].

Для создания условий, обеспечивающих созревание большого количества фолликулов высокого морфологического качества, разработаны методы контролируемой овариальной стимуляции. В настоящее время для контролируемой овариальной стимуляции используется широкий спектр гонадотропных веществ (как естественного происхождения, так и синтезированных искусственно). Установлено, что оптимальный ответ яичников на стимуляцию с последующим получением эмбрионов хорошего качества, наступления беременности и родов зависит от многих факторов: возраста женщины, ее овариального резерва (прежде всего, количества антральных фолликулов), уровня антимюллерова гормона, индивидуальной реакции на стимуляцию яичников, подбора гонадотропинов. При этом количество полученных фолликулов коррелирует с количеством эмбрионов хорошего качества, способных успешно имплантироваться [7, 11, 16, 22, 34, 39, 54, 56, 57, 60, 70].

Наряду со стандартным методом экстракорпорального оплодотворения был разработан ряд его модификаций (интрацитоплазматическое введение сперматозоидов (ИКСИ), донорство ооцитов и сперматозоидов) [11, 22]. С целью оптимизации результатов ВРТ (прежде всего, с целью повышения вероятности проникновения в яйцеклетку сперматозоида, а также с целью повышения вероятности

имплантации эмбрионов) разработаны способы истончения, нарушения целостности или удаления блестящей оболочки. Совокупность этих манипуляций получила название «вспомогательный хетчинг» [6, 59, 71, 72]. Большое значение для реализации методов вспомогательной репродукции имеет разработка методов культивирования эмбрионов [12, 35].

Уже около 30 лет метод преимплантационного генетического тестирования широко используется во всех клиниках, применяющих методы ВРТ. Прежде чем провести имплантацию полученных после экстракорпорального оплодотворения эмбрионов проводят преимплантационное генетическое тестирование с целью исключения серьезных генетических аномалий [22, 27, 33, 42, 53, 58, 61, 63–68]. Результаты преимплантационной диагностики позволяют отбраковывать эмбрионы с генетическими дефектами и переносить в матку для имплантации только здоровые эмбрионы. По данным В.С. Корсака и соавт. [10], по сведениям из 104 клиник в 2018 г. в России преимплантационное генетическое тестирование было проведено в 10631 циклах, в 2019 г. – в 14480 циклах, что указывает на возрастание использования этого метода.

В первые годы применения ВРТ проводили одновременное перенесение в матку нескольких эмбрионов. Работами последних десятилетий позиционируется уменьшение количества переносимых эмбрионов с целью снижения частоты многоплодных беременностей и репродуктивных потерь, а также необходимости выявления эмбрионов с высоким имплантационным потенциалом [13].

Для достижения репродуктивных целей в более позднем возрасте донорство яйцеклеток стало неотъемлемой и растущей частью ВРТ, доля ЭКО с участием донорских клеток превышает 10% от общего количества циклов. Донорство ооцитов в 2018 г. в России составляло 7% от общего числа циклов ВРТ, в 2019 г. – 6,8% [10]. Доля суррогатного материнства в общем количестве циклов ВРТ в России невелика и в последние годы не превышает 2% [10].

Социальные и правовые аспекты применения вспомогательных репродуктивных технологий

Применение ВРТ сталкивается не только с чисто научными медицинскими или техническими проблемами. При этом затрагиваются и ряд серьезных моральных и правовых проблем. Надо отметить, что правовое обеспечение этой деятельности нуждается в дальнейшем совершенствовании. Одной из самых сложных ВРТ в правовом и морально-этическом плане (как с точки зрения взаимодействия всех участников процесса, так и с точки зрения общества) является суррогатное

материнство [1]. В ряде стран (например, Германия, Франция) суррогатное материнство находится под запретом. В России суррогатное материнство регламентируется Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.10.11 «Об основах охраны здоровья граждан РФ». В части 9 статьи 55 этого закона сказано: «суррогатное материнство представляет собой вынашивание и рождение ребенка (в том числе преждевременные роды) по договору, заключаемому между суррогатной матерью (женщиной, вынашивающей плод после переноса донорского эмбриона) и потенциальными родителями, чьи половые клетки использовались для оплодотворения, либо одинокой женщиной, для которых вынашивание и рождение ребенка невозможно по медицинским показаниям» [1].

Анализ проведения ВРТ с участием суррогатных матерей показал, что в 2015 г. с участием суррогатных матерей в России было проведено 1539 циклов в 89 центрах, что составляло 1,4% от общего количества циклов. В 2016 г. в России в 94 центрах ВРТ было проведено 1465 циклов с участием суррогатных матерей, что составляло 1,2% от общего числа циклов в стране. В 2017 г. в России в 97 центрах ВРТ было проведено 1777 циклов с участием суррогатных матерей, что составило 1,3% от общего числа лечебных циклов. В 2018 г. – 2323 цикла в 115 центрах, что составляло 1,5%. В 2019 г. – 2573 цикла в 114 центрах, что составляло 1,6% от общего количества лечебных циклов ВРТ [8, 9, 10].

Основными мотивами суррогатного материнства являются альтруизм и финансовое вознаграждение. В дискуссиях об этике суррогатного материнства вопрос о мотивации суррогатных матерей часто выходит на первый план, особенно в том, что касается двух внешне противоположных моделей суррогатного материнства: альтруистического, которое преобладает в большинстве западных стран, и коммерческого, которое больше распространено в развивающихся странах. В России, в отличие от большинства европейских стран, возможно как коммерческое, так и альтруистическое суррогатное материнство и, как показывают немногочисленные исследования, ведущим мотивом для суррогатных матерей является финансовый интерес [1]. В то же время, большинство исследователей полагают, что суррогатные матери зачастую руководствуются комплексом мотивов, в котором альтруистические мотивы тесно переплетаются с прагматическими [1].

По данным Л.Р. Чалой и соавт. [29], альтруизм не является мотивирующим фактором для участия доноров гамет в программах ВРТ. Подавляющее большинство доноров преследуют конкретную материальную цель (финансовое вознаграждение). Финансовая мотивация нередко может быть причиной недостоверной или неполноценной информа-

ции, очень важной для реципиентов. Несмотря на это, большинство медицинских работников, связанных со сферой репродуктивной медицины, высказались в пользу использования донорского материала, а также объективного контроля программ с использованием донорских гамет.

Состояние здоровья детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий

В настоящее время на Земле живет уже свыше десяти миллионов детей, появившихся на свет в результате использования ВРТ. Основным показателем эффективности современных методов вспомогательной репродукции является состояние здоровья детей, зачатых с помощью методов ВРТ.

Представление о том, что применение ВРТ может оказывать негативное влияние на здоровье детей, рожденных в результате этих технологий, появилось практически сразу же после первых рождений «детей из пробирки». Не прекращается дискуссия по этому вопросу и ныне. Например, ряд современных работ свидетельствует о том, что у потомства, зачатого *in vitro*, чаще наблюдаются различные морфофункциональные нарушения [2, 5, 25, 41, 49, 52]. Так, по данным А. Сазиной [25], у детей, рожденных после ЭКО, чаще встречается низкая масса тела при рождении, выше заболеваемость, более высокие риски пороков развития по сравнению с детьми из общей популяции. Так, показаны высокие риски для некоторых специфических пороков развития, таких как дефекты нервной трубки, сердечно-сосудистая патология, атрезия пищевода и укорочение конечностей. Неонатальная заболеваемость и смертность были значительно выше среди двоен после ЭКО по сравнению с одноплодными беременностями. Одним из проявлений нарушений у потомства, зачатого *in vitro*, наряду с низкой массой тела является более низкая степень зрелости морфологических и функциональных систем ребенка [69]. У потомства, зачатого *in vitro*, на 30–40% увеличена частота врожденных нарушений, в частности, хромосомных аномалий и пороков развития [43, 47, 51, 55].

Однако имеются и противоположные мнения. Так, ряд исследователей [21, 38, 44] при корректном анализе данных с учетом факторов, вызвавших бесплодие родителей, не обнаружили статистически значимых различий в частоте перинатальных осложнений и врожденных дефектов у детей, зачатых *in vitro* (в том числе после переноса криоконсервированных эмбрионов), и естественно зачатых детей. По мнению этих авторов достоверных и общепринятых доказательств того, что методы ВРТ могут непосредственно оказывать неблагоприятное влияние на здоровье потомства, на сегодняшний день не получено. Авторы

полагают, что появляющиеся до сих пор заключения о повышенной частоте врожденных патологий у «детей из пробирки» можно объяснить дефектами методологических подходов к статистическому анализу результатов, прежде всего, некорректным подбором групп сравнения. Представляется, что наиболее точно оценить роль собственно процедур ВРТ в исходах беременности можно только при сравнении состояния здоровья детей, рожденных с использованием ВРТ с состоянием здоровья детей, родившихся у родителей с «субфертильностью» и забеременевших после длительного периода бесплодия и лечения другими методами. При соблюдении указанных условий различия показателей здоровья детей «ЭКО» и сравниваемых групп, как правило, нивелируются [21, 44]. Академик Г.М. Савельева с соавт. [24] также показали, что существенной разницы в состоянии здоровья новорожденных в зависимости от способа зачатия (спонтанно наступившей беременности, ВРТ) нет.

Отстаивая необходимость использования ВРТ в медицине, авторы и исполнители этих технологий, не отрицая возможного появления нарушений в ходе развития плодов после ЭКО, приводят в качестве аргументов выявленные закономерности, свидетельствующие о том, что в ходе эволюции организмов сформировалась способность эмбрионов ранних стадий развития к самокоррекции возникших в эмбриогенезе генетических нарушений [22, 32]. Эта же закономерность была выявлена и при проведении ВРТ. Так, при проведении преимплантационного генетического тестирования и использовании метода *time-lapse* было установлено, что анеуплоидные и мозаичные эмбрионы обладают способностью к самокоррекции [22, 32, 36, 37, 62].

Заключение

В вопросах внедрения ВРТ в животноводстве среди ученых существует в основном единство взглядов, перспективы использования этих технологий в сельском хозяйстве, несомненно, хорошие. Анализ литературы по вопросам применения ВРТ в медицине свидетельствует о том, что длительная клиническая практика применения методов ВРТ показывает возможность их использования для лечения бесплодия. Вместе с тем выявился и ряд негативных аспектов применения этих методов. Возникнув практически сразу же после первых рождений «детей из пробирки», дискуссии по вопросу возможности использования ВРТ в медицине не прекращаются и ныне. Реакция общества на использование вспомогательных репродуктивных технологий не была однозначной. В современной научной литературе продолжают появляться публикации как показывающие хорошие перспективы

применения ВРТ, так и публикации, доказывающие, что эти технологии могут оказывать негативное влияние на здоровье детей, рожденных в результате таких технологий. Следует также подчеркнуть, что использование ВРТ, решающих конкретную медицинскую задачу (коррекцию бесплодия), ни в коей мере не может повлиять на демографическую ситуацию.

Список источников / References

1. Башмакова Н.В., Полякова И.Г., Рябко И.В. Мотивация и барьеры суррогатного материнства: тенденции и мировой опыт. *Проблемы репродукции*. 2023;29(5):37–44. doi: 10.17116/gero20232905137
Bashmakova NV, Polyakova IG, Ryabko IV. Recent developments in providing medical insurance for reproductive health: global and national trends. *Problemy reprodukcii*. 2023 Jan 1;29(5):37–44 (In Russ.). doi: 10.17116/gero20232905137
2. Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Трапезникова Ю.М., Бычкова С.В., и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;5:14–8. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-14-18
Bashmakova NV, Tsyvian PB, Chistyakova GN, Dankova IV, Trapeznikova YuM, Bychkova SV, et al. The cardiovascular system in children conceived by assisted reproductive technologies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016 Jan 1;61(5):14–8 (In Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-14-18
3. Биографический словарь деятелей естествознания и техники: [в 2 томах]. Москва: Большая советская энциклопедия; 1958;1; 1959;2. *Biograficheskii slovar' deyatelei estestvoznaniya i tekhniki*: [v 2 tomakh]. Moscow: Bol'shaya sovetskaya entsiklopediya; 1958;1; 1959;2 (In Russ.).
4. Георгиевский В.И. Физиология сельскохозяйственных животных. Москва: Агропромиздат; 1990. *Georgievskii VI. Fiziologiya sel'skokhozyaistvennykh zhivotnykh*. Moscow: Agropromizdat; 1990 (In Russ.).
5. Данькова И.В., Якорнова Г.В., Мальгина Г.Б., Мазуров Д.О., Чермянинова О.В., Бычкова С.В., и др. Программа мониторинга вспомогательных репродуктивных технологий в рамках обязательного медицинского страхования: первые итоги. *Проблемы репродукции*. 2017;23(4):65–70. doi: 10.17116/gero201723465-70
Dankova IV, Yakornova GV, Malgina GB, Mazurov DO, Chermianinova OV, Bychkova SV, et al. ART monitoring program under the Compulsory Health Insurance (CHI): first results. *Problemy reprodukcii*. 2017 Jan 1;23(4):65–70 (In Russ.). doi: 10.17116/gero201723465-70
6. Кириенко К.В., Апрышко В.П., Яковенко С.А. Вспомогательный хетчинг (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(4):89–101. doi: 10.17116/gero20192504189
7. Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Лесик Е.А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО. *Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. *Kogan IYu, Gzgzyan AM, Lesik EA. Protokoly stimulyatsii yaichnikov v tsiklakh EKO. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.).
8. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. ВРТ в России. Отчет за 2016 г. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):8–21. doi: 10.17116/gero2018240618
Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. *Russian A T. Register*, 2016. *Problemy reprodukcii*. 2018 Jan 1;24(6):8–21 (In Russ.). doi: 10.17116/gero2018240618
9. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2017 год. *Проблемы репродукции*. 2019;25(6):9–21. doi: 10.17116/gero2019250619
Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. *ART Register of RAHR*, 2017. *Problemy reprodukcii*. 2019 Jan 1;25(6):9–21 (In Russ.). doi: 10.17116/gero2019250619
10. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):14–29. doi: 10.17116/gero20212706114
Korsak VS, Smirnova AA, O.V. Shurygina. *ART Register of RAHR*, 2019. *Problemy reprodukcii*. 2021 Jan 1;27(6):14–29 (In Russ.). doi: 10.17116/gero20212706114
11. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Бекетова А.Н., Черкезов Я.А., Бадалян Г.В. Приоритеты при выборе препаратов гонадотропинов для контролируемой стимуляции в программах ЭКО. *Проблемы репродукции*. 2016;22(1):44–9. doi: 10.17116/gero201622144-49
Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA, Beketova AN, Cherkezov YA, Badalyan GV. A priority of gonadotropin selection for ovarian stimulation in IVF programs. *Problemy reprodukcii*. 2016 Jan 1;22(1):44–4 (In Russ.). doi: 10.17116/gero201622144-49
12. Краснопольская К.В., Самойлова А.А., Ершова И.Ю., Исакова К.М., Конеева Ц.О., Бочарова Т.В. Особенности репродуктивного статуса при культивировании эмбрионов с использованием традиционной и time-lapse технологии (TLT). *Проблемы репродукции*. 2023;29(5):45–53. doi: 10.17116/gero20232905145
Krasnopol'skaja KV, Samoilova AA, Ershova IY, Isakova KM, Koneeva TO, Bocharova TV. Peculiarities of reproductive status during embryo cultivation using traditional and time-lapse technology (TLT). *Problemy reprodukcii*. 2023 Jan 1;29(5):45–53 (In Russ.). doi: 10.17116/gero20232905145
13. Краснощока О.Е., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. Клинические и эмбриологические аспекты селективного переноса одного эмбриона. *Проблемы репродукции*. 2015;21(2):51–7. doi: 10.17116/gero201521252-57
Krasnoschoka OE, Smolnikova VYu, Kalinina EA. Clinical and embryological aspects of elective single embryo transfer. *Problemy reprodukcii*.

- 2015;21(2):51–7 (In Russ.). doi: 10.17116/gerpro201521252-57
14. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А – Л. Перевод с англ. М.: Прогресс; 1992. Laureaty Nobelevskoi premii: Entsiklopediya: A – L. Perevod s angl. Moscow: Progress; 1992 (In Russ.).
 15. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: М – Я. Перевод с англ. М.: Прогресс; 1992. Laureaty Nobelevskoi premii: Entsiklopediya: M – Ya. Perevod s angl. Moscow: Progress; 1992 (In Russ.).
 16. Локшин В.Н., Рыбина А.Н., Абшекенова А.Т., Аскар Е., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К. Персонализация вспомогательных репродуктивных технологий – миф или реальность? Проблемы репродукции. 2022;28(2):76–80. doi: 10.17116/gerpro20222802176
Lokshin VN, Rybina AN, Abshekenova AT, Askar E, Karibaeva ShK, Valiev RK. Personalization of assisted reproductive technologies – myth or reality? *Problemy reprodukcii*. 2022 Jan 1;28(2):76–80 (In Russ.). doi: 10.17116/gerpro20222802176
 17. Лопырин А.И. Биология размножения овец. М.: Колос; 1971. Lopyrin AI. *Biologiya razmnozheniya ovets*. Moscow: Kolos; 1971 (In Russ.).
 18. Лопырин А.И., Логинова Н.В., Карпов П.Л. Опыт межпородной пересадки зародышей. Советская зоотехния. 1950;8:50–64. Lopyrin AI, Loginova NV, Karpov PL. Opyt mezhporodnoi peresadki zarodyshei. *Sovetskaya zootekhniya*. 1950;8:50–64 (In Russ.).
 19. Милованов В.К. Технология искусственного осеменения и биология воспроизведения сельскохозяйственных животных. М.: Колос; 1972. Milovanov VK. *Tekhnologiya iskusstvennogo osemneniya i biologiya vosproizvedeniya sel'skokhozyaistvennykh zhivotnykh*. Moscow: Kolos; 1972. (In Russ.).
 20. Никитин А.И. Следует ли улучшать демографические показатели с помощью вспомогательных репродуктивных технологий? Биосфера. 2010;2(3):386–91. Nikitin AI. Sleduet li uluchshat' demograficheskie pokazateli s pomoshch'yu vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologii? *Biosfera*. 2010;2(3):386–91 (In Russ.).
 21. Никитин А.И. Ещё раз о здоровье детей после ЭКО (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2019;25(3):28–33. doi: 10.17116/gerpro20192503128
Nikitin AI. Offspring's health after IVF (literature review). *Problemy reprodukcii*. 2019 Jan 1;25(3):28–8 (In Russ.). doi: 10.17116/gerpro20192503128
 22. Никитин А.И. Экстракорпоральное оплодотворение как зеркало эволюции. Проблемы репродукции. 2022;28(2):81–5. doi: 10.17116/gerpro20222802181
Nikitin AI. IVF as a mirror of evolution. *Problemy reprodukcii*. 2022 Jan 1;28(2):81–5 (In Russ.). doi: 10.17116/gerpro20222802181
 23. Никитин А.И., Китаев Э.М., Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Калашникова Р.П., Устинкина Т.И. Экстракорпоральное оплодотворение у человека с последующей имплантацией эмбриона и рождением ребёнка. Архив анат. 1987;93(10):39–43. Nikitin AI, Kitaev EM, Savitskii GA, Ivanova RD, Kalashnikova RP, Ustinkina TI. Ekstrakorporal'noe oplodotvorenje u cheloveka s posleduyushchei implantatsiei embriona i rozhdeniem rebenka. *Arkhiv anat*. 1987;93(10):39–43 (In Russ.).
 24. Савельева Г.М., Касьянова Г.В., Дронова М.А., Карачунская Е.М. Вспомогательные репродуктивные технологии: перинатальные исходы и состояние детей. Проблемы репродукции. 2014;20(6):35–9. doi: 10.17116/gerpro201420635-39
Savel'eva GM, Kas'ianova GV, Dronova MA, Karachunskaja EM. Assisted reproductive technologies: perinatal outcomes and children's health. *Problemy reprodukcii*. 2014;20(6):35–9 (In Russ.). doi: 10.17116/gerpro201420635-39
 25. Сазонова А. Неонатальные исходы после применения экстракорпорального оплодотворения. Проблемы репродукции. 2016;22(2):65–72. doi: 10.17116/gerpro201622265-72
Sazonova A. Neonatal outcome after IVF. *Problemy reprodukcii*. 2016;22(2):65–72 (In Russ.). doi: 10.17116/gerpro201622265-72
 26. Стадников А.А., Шевлюк Н.Н., Семченко Ю.П. Введение в эмбриологию. Под редакцией проф. А.А. Стадникова и проф. Н.Н. Шевлюка. Оренбург: Издательский центр ОГАУ; 2009. Stadnikov AA, Shevlyuk NN, Semchenko YuP. *Vvedenie v embriologiyu*. Pod redaktsiei prof. AA Stadnikova i prof. NN Shevlyuka. Orenburg: Izdatel'skii tsentr OGAU; 2009 (In Russ.).
 27. Фирсова Н.В., Нигматова Н.П., Сафронова К.А., Гарцман А.А., Канбекова О.Р., Бальбердина М.А., и др. Эффективность проведения преимплантационного генетического тестирования в программах экстракорпорального оплодотворения: опыт сети клиник. Проблемы репродукции. 2021;27(6):115–24. doi: 10.17116/gerpro20212706115
Firsova NV, Nigmatova NP, Safronova KA, Gartsman AA, Kanbekova OR, Balyberdina MA, et al. Efficacy of PGT in IVF cycles: experience of clinics group. *Problemy reprodukcii*. 2021 Jan 1;27(6):115–24 (In Russ.). doi: 10.17116/gerpro20212706115
 28. Фолты Я., Новы Л. История естествознания в датах: Хронологический обзор. Перевод со словацкого. М.: Прогресс; 1987. Folyt Ya, Novy L. *Istoriya estestvoznaniya v datakh: Khronologicheskii obzor*. Perevod so slovatskogo. M.: Progress; 1987 (In Russ.).
 29. Чалая Л.Р., Локшин В.Н., Кинжибаев А.А. Донорство ооцитов с позиции медицинских работников. Проблемы репродукции. 2022;28(6):79–87. doi: 10.17116/gerpro20222806179
Chalova LR, Lokshin VN, Kinzhibayev AA. Oocyte donation from medical professionals' view. *Problemy reprodukcii*. 2022 Jan 1;28(6):79–87 (In Russ.). doi: 10.17116/gerpro20222806179
 30. Чеботникова Т.В. Гонадотропины: история создания. Вестник репродуктивного здоровья. 2008;1–2:78–9. doi: 10.14341/brh20081-278-79
Chebotnikova TV. Gonadotropiny: istoriya sozdaniya. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya*. 2008 Mar 15;(1-2):78–9 (In Russ.). doi: 10.14341/brh20081-278-79
 31. Шевлюк Н.Н. Гистологи, цитологии и эмбриологи России (XVIII – начало XXI века).

- Краткий научно-биографический справочник. Оренбург: Изд-во ОрГМУ; 2023.
- Shevlyuk NN. Gistologi, tsitologii i embriologi Rossii (XVIII – nachalo XXI veka). Kratkii nauchno-biograficheskii spravochnik. Orenburg: Izd-vo OrGMU; 2023 (In Russ.).
32. Adler A, Lee HL, McCulloh DH, Ampeloquio E, Melicia Clarke-Williams, Brooke Hodes Wertz, et al. Blastocyst culture selects for euploid embryos: comparison of blastomere and trophectoderm biopsies. *PubMed*. 2014 Apr 1;28(4):485–91. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.11.018
 33. Aliani F, Haghshenas Z, Vosough DA, Arabipoor A, Vesali S, Ashrafi M. Birth prevalence of genital anomalies among males conceived by intracytoplasmic sperm injection cycles: A cross-sectional study. *International journal of reproductive biomedicine*. 2023 Feb 8;21(1):53–60. doi: 10.18502/ijrm.v21i1.12666
 34. Alviggi C, Santi D, Esteves SC, Claus Yding Andersen, Humaidan P, Chiodini P, et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2018 Sep 1;24(5):599–614. doi: 10.1093/humupd/dmy019
 35. Aparicio-Ruiz B, Romany L, Meseguer M. Selection of preimplantation embryos using time-lapse microscopy in in vitro fertilization: State of the technology and future directions. *Birth Defects Research*. 2018 May 1;110(8):648–53. doi: 10.1002/bdr2.1226
 36. Barbash-Hazan S, Frumkin T, Malcov M, Yaron Y, Cohen T, Azem F, et al. Preimplantation aneuploid embryos undergo self-correction in correlation with their developmental potential. *Fertility and Sterility*. 2009 Sep 1;92(3):890–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1761
 37. Barrie A, Homburg R, McDowell G, Brown J, Kingsland C, Troup S. Preliminary investigation of the prevalence and implantation potential of abnormal embryonic phenotypes assessed using time-lapse imaging. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017 May;34(5):455–62. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.02.011
 38. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Verheyen G, Van Landuyt L. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer. *Human Reproduction*. 2016 May 10;31(7):1610–20. doi: 10.1093/humrep/dew103
 39. Bosch E, Alviggi C, Lispi M, Conforti A, Hanyaloglu AC, Chuderland D, et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Human Reproduction [Internet]*. 2021 Jun 1;36(6):1469–80. doi: 10.1093/humrep/deab065
 40. Casarini L, Riccetti L, De Pascali F, Nicoli A, Tagliavini S., Trenti T, et al. Follicle-stimulating hormone potentiates the steroidogenic activity of chorionic gonadotropin and the anti-apoptotic activity of luteinizing hormone in human granulosa-lutein cells in vitro. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016 Feb 1;422:103–1. doi: 10.1016/j.mce.2015.12.008
 41. Chen L, Yang T, Zheng Z, Yu H, Wang H, Qin J. Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018 Mar 1;297(5):1115–30. doi: 10.1007/s00404-018-4712-x
 42. Dang TT, Phung TM, Le H, Nguyen TBV, Nguyen TS, Nguyen TLH, et al. Preimplantation Genetic Testing of Aneuploidy by Next Generation Sequencing: Association of Maternal Age and Chromosomal Abnormalities of Blastocyst. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019 Dec 20;7(24):4427–31. doi: 10.3889/oamjms.2019.875
 43. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Human Reproduction*. 2001 Mar 1;16(3):504–9. doi: 10.1093/humrep/16.3.504
 44. Fauser BCJM, Devroey P, Diedrich K, Balaban B, Bonduelle M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014 Feb;28(2):162–82. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.10.013
 45. Gardner SR. Sir Robert Geoffrey Edwards CBE. 27 September 1925 – 10 April 2013. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*. 2015 Jan;61:81–102. doi: 10.1098/rsbm.2014.0020
 46. Gullo G, Scaglione M, Antonio Simone Laganà, Perino A, Andrisani A, Chiantera V, et al. Assisted Reproductive Techniques and Risk of Congenital Heart Diseases in Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reproductive Sciences*. 2023 May 5;30(10):2896–906. doi: 10.1007/s43032-023-01252-6
 47. Hansen M, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Burton P, Bower C. Assisted Reproductive Technology and Major Birth Defects in Western Australia. *Obstetrics & Gynecology*. 2012 Oct;120(4):852–63. doi: 10.1097/AOG.0b013e318269c282
 48. Ho JR, Woo I, Louie K, Salem W, Jabara SI, Bendikson KA, et al. A comparison of live birth rates and perinatal outcomes between cryopreserved oocytes and cryopreserved embryos. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2017 Oct 1;34(10):1359–66. doi: 10.1007/s10815-017-0995-2
 49. Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, Moradi Y, Hoorsan R, Jesmi F. Congenital Malformations in Infants of Mothers Undergoing Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-analysis Study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2017 Nov 1;50(6):347–60. doi: 10.3961/jpmph.16.122
 50. Johnson MH. Robert Edwards: the path to IVF. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011 Aug 1;23(2):245–62. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.04.010
 51. Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertility and Sterility*. 2005 Nov;84(5):1300–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.085
 52. Lacamara C, Ortega C, Villa S, Pommer R, Schwarze JE. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assisted Reproduction*. 2017;21(3):251–9. doi: 10.5935/1518-0557.20170047
 53. Lagalla C, Tarozzi N, Sciajno R, Wells D, Di Santo M, Nadalini M, et al. Embryos with morphokinetic abnormalities may develop into euploid

- blastocysts. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017 Feb;34(2):137–46. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.11.008
54. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human Reproduction Update*. 2013 Sep 29;20(1):124–40. doi: 10.1093/humupd/dmt037
 55. Licata D, Garzena E, Mostert M, Farinasso D, Fabris C. Congenital malformations in babies born after assisted conception. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993 Apr;7(2):222–3. doi: 10.1111/j.1365-3016.1993.tb00397.x
 56. Lindgren I, Bååth M, Uvebrant K, Dejmek A, Kjaer L, Henic E, et al. Combined assessment of polymorphisms in theLHCGRandFSHRgenes predict chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2016 Jan 14;31(3):672–83. doi: 10.1093/humrep/dev342
 57. Lindgren I, Nenonen H, Henic E, Bungum L, Prah A, Bungum M, et al. Gonadotropin receptor variants are linked to cumulative live birth rate after in vitro fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018 Sep 19;36(1):29–38. doi: 10.1007/s10815-018-1318-y
 58. Los FJ, Van Opstal D, van den Berg C. The development of cytogenetically normal, abnormal and mosaic embryos: a theoretical model. *Hum Reprod Update*. 2004 Jan-Feb;10(1):79–94. doi: 10.1093/humupd/dmh005
 59. Lu HF, Peng FS, Chen SU, Chiu BC, Yeh SH, Hsiao SM. The outcomes of intracytoplasmic sperm injection and laser assisted hatching in women undergoing in vitro fertilization are affected by the cause of infertility. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*. 2015 Apr 29;9(1):33–40. doi: 10.22074/ijfs.2015.4206
 60. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization. *Endocrine Reviews*. 2006 Apr 1;27(2):170–207. doi: 10.1210/er.2005-0015
 61. Mastenbroek S, Repping S. Preimplantation genetic screening: back to the future. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2014 Sep 1;29(9):1846–50. doi: 10.1093/humrep/deu163
 62. Mertzaniadou A, Wilton L, Cheng J, Spits C, Vanneste E, Moreau Y, et al. Microarray analysis reveals abnormal chromosomal complements in over 70% of 14 normally developing human embryos. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2013 Jan 1;28(1):256–64. doi: 10.1093/humrep/des362
 63. Munné S, Cohen J. Advanced maternal age patients benefit from preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Fertility and Sterility*. 2017 May;107(5):1145–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.015
 64. Nakhuda G, Jing C, Butler R, Guimond C, Hitkari J, Taylor E, et al. Frequencies of chromosome-specific mosaicisms in trophoctoderm biopsies detected by next-generation sequencing. *Fertility and Sterility*. 2018 May 1;109(5):857–65. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.011
 65. Neal SA, Morin SJ, Franasiak JM, Goodman LR, Juneau CR, Forman EJ, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage. *Fertility and Sterility*. 2018 Oct;110(5):896–904. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.021
 66. Popovic M, Dhaenens L, Boel A, Menten B, Heindryckx B. Erratum. Chromosomal mosaicism in human blastocysts: the ultimate diagnostic dilemma. *Human Reproduction Update*. 2020 Apr 14;26(3):450–1. doi: 10.1093/humupd/dmaa015
 67. Rechitsky S, Pakhalchuk T, San Ramos G, Goodman A, Zlatopolsky Z, Kuliev A. First systematic experience of preimplantation genetic diagnosis for single-gene disorders, and/or preimplantation human leukocyte antigen typing, combined with 24-chromosome aneuploidy testing. *Fertility and Sterility*. 2015 Feb;103(2):503–12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.007
 68. Sahin L, Bozkurt M, Sahin H, Gürel A, Yumru AE. Is preimplantation genetic diagnosis the ideal embryo selection method in aneuploidy screening? *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2014;30(10):491–8. doi: 10.1016/j.kjms.2014.05.008
 69. Thornburg KL, Shannon J, Thuillier P, Turker MS. In utero life and epigenetic predisposition for disease. *Advances in Genetics*. 2010;71:57–78. doi: 10.1016/B978-0-12-380864-6.00003-1
 70. Vermey BG, Chua SJ, Zafarmand MH, Wang R, Longobardi S, Cottell E, et al. Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019 Nov;39(5):751–63. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.06.013
 71. Wan CY, Song C, Diao LH, Li GG, Bao ZJ, Hu XD, et al. Laser-assisted hatching improves clinical outcomes of vitrified-warmed blastocysts developed from low-grade cleavage-stage embryos: a prospective randomized study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014 May;28(5):582–9. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.01.006
 72. Zeng M, Su S, Li L. The effect of laser-assisted hatching on pregnancy outcomes of cryopreserved-thawed embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers in Medical Science*. 2017 Nov 7;33(3):655–66. doi: 10.1007/s10103-017-2372-x

Информация об авторе

✉Шевлюк Николай Николаевич – д-р. биол. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета. Ул. Советская, 6, Оренбург, 460000; k_histology@orgma.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571> SPIN 6952-0466

Information about the author

✉Nikolai N. Shevlyuk – Doct. Sci. (Biol.), Professor, Honored Worker of Higher Education of the Russian Federation, Professor of Histology, Cytology and Embryology department of the Orenburg State Medical University. Ul. Sovetskaya, 6, Orenburg, 460000; k_histology@orgma.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571> SPIN 6952-0466