

В.І. Піняєв^{1,3}, О.П. Рябенко², Т.О. Юрчук¹, М.П. Петрушко^{1,3}

Монозиготні багатоплідні вагітності після допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури)

¹Інститут проблем криобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків²Клініка репродуктивної медицини «Надія», м. Київ, Україна³ДРТ-клініка репродуктивної медицини, м. Харків, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 2(82): 86-91; doi 10.15574/PP.2020.82.86

For citation: Piniayev VI, Riabenko OP, Yurchuk TO, Petrushko MP. (2020). Monozygotic multiple pregnancies after assisted reproductive technologies: literature review. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(82): 86-91. doi 10.15574/PP.2020.82.86

Частота виникнення монозиготних багатоплідних вагітностей (МБВ) після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є значущо вищою, ніж у загальній популяції.

Мета цього систематичного огляду — вивчити вплив віку, контрольованої стимуляції яєчників, маніпуляцій на ЗР; криоконсервування та пролонгованого культивування ембріонів *in vitro* до стадії бластоцисти на частоту виникнення МБВ.

Оригінальні дослідження та огляди отримано за допомогою пошуку баз даних PubMed, Embase та Cochrane. У результаті пошуку літератури проаналізовано 91 статтю, у тому числі 42 оригінальні дослідження. Через незначну кількість даних неможливо відокремити фактор впливу на частоту виникнення МБВ. Проте порівняння наведених у літературі даних дає змогу зробити висновок про сукупний вплив технологій програм ДРТ на збільшення МБВ. Серед них: стимуляція овуляції; втручання на ЗР; затвердіння блискучої оболонки; криоконсервування передімплантаційних ембріонів на стадії бластоцисти з її попереднім колапсуванням; субоптимальні умови культивування, перенесення в порожнину матки ембріону на стадії бластоцисти.

При МБВ значущо частіше виникають акушерські та перинатальні ускладнення, що необхідно враховувати під час вибору тактики ведення таких пацієнтів та потребує від спеціалістів високого професіоналізму та уваги.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: монозиготна багатоплідна вагітність, монозиготна двійня, ДРТ, стимуляція супероуляції, культивування ембріонів *in vitro*.

Monozygotic multiple pregnancies after assisted reproductive technologies: literature review

V.I. Piniayev^{1,3}, O.P. Riabenko², T.O. Yurchuk¹, M.P. Petrushko^{1,3}¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv²Clinic of Reproductive Medicine «Nadiya», Kyiv, Ukraine³ART-Clinic of Reproductive Medicine, Kharkiv, Ukraine

The incidence of monozygotic multiple pregnancies (MMP) is significantly higher after assisted reproductive technology (ART) than in general population.

The purpose of the systematic review — to study the effects of age, controlled ovarian stimulation, manipulation of *Zona Pellucida* (ZP); cryopreservation and prolonged embryo culture *in vitro* up to blastocyst stage at the incidence of MMP.

Original research and reviews have been found using PubMed, Embase, and Cochrane databases. As a result 91 articles including 42 original studies were analyzed. Due to the small amount of data, it is not possible to identify the main factor affecting the MMP incidence. However, a comparison of the data presented in the literature allows us to conclude that set of procedures of ART programs increase MMP. Among them: stimulation of ovarian superovulation, intervention in ZP; hardening of ZP, cryopreservation of preimplantation embryos at the blastocyst stage with its preliminary collapse; suboptimal conditions of embryo culturing, transfer to the uterine cavity of embryo at the blastocyst stage.

Obstetric and perinatal complications are significantly more likely to occur during MMP. This fact could be taken into account when patient management and requires high professional skills and specialists attention.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: monozygotic multiple pregnancy, monozygotic twins, ART, stimulation of superovulation, embryo in vitro culturing.

Монозиготные многоплодные беременности

после вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

В.И. Пиняев^{1,3}, О.П. Рябенко², Т.О. Юрчук¹, М.П. Петрушко^{1,3}¹Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков²Клиника репродуктивной медицины «Надия», г. Киев, Украина³ВРТ-клиника репродуктивной медицины, г. Харьков, Украина

Частота возникновения монозиготных многоплодных беременностей (ММБ) после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) значимо выше, чем в общей популяции.

Цель этого систематического обзора — изучить влияние возраста, контролируемой стимуляции яичников, манипуляций на ЗР; криоконсервирования и пролонгированного культивирования эмбрионов *in vitro* до стадии бластоцисты на частоту возникновения ММБ.

Оригинальные исследования и обзоры найдены с помощью поиска баз данных PubMed, Embase и Cochrane. В результате поиска литературы проанализирована 91 статья, в том числе 42 оригинальных исследования. Ввиду небольшого количества данных невозможно отделить фактор влияния на частоту возникновения ММБ. Однако сопоставление представленных в литературе данных позволяет сделать вывод о совокупном влиянии технологий программ ВРТ на увеличение ММБ. Среди них: стимуляция овуляции вмешательства на ЗР; затвердевание блестящей оболочки; криоконсервирование предимплантационных эмбрионов на стадии бластоцисты с ее предварительным коллапсированием; субоптимальные условия культивирования, перенос в полость матки эмбриона на стадии бластоцисты.

При ММБ значимо чаще возникают акушерские и перинатальные осложнения, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов и требует от специалистов высокого профессионализма и внимания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: монозиготная многоплодная беременность, монозиготная двойня, ВРТ, стимуляция супероуляции, культивирование эмбрионов *in vitro*.

Багатоплідною називають вагітність, при якій в організмі жінки розвивається два (або більше) плоди. Їх частота в популяції, за даними реєстрів європейських країн, коливається у межах 0,4–1,5% [39].

Збільшення цього показника зумовлено широким застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), при яких у порожнину матки пацієнтки переносять декілька ембріонів [2]. Вагітність двома та більше плодами розглядається як ускладнення. Тому протягом останніх років у багатьох клініках дотримуються стратегії перенесення одного ембріону, а решту — кріоконсервують [13, 15, 36, 56].

Показники частоти настання вагітності після перенесення в порожнину матки одного селективно відібраного ембріону в клініках Євросоюзу значно різняться [28]. Це може бути спричинене як соціально-економічними, так і медичними факторами. Важливо, що перенесення навіть одного ембріона не гарантує настання одноплідної вагітності. Про монозиготну багатоплідну вагітність (МБВ) хлопчиками після трансферу одного ембріона вперше повідомлено у 1984 р [55]. Автори не пов'язували цю подію з ДРТ. Протягом тривалого часу вважали, що основною причиною виникнення МБВ є генетичний фактор [22]. Монозиготні вагітності — явище нечасте, етіологія якого досі не встановлена. Проте нові технології у сфері лікування безпліддя призвели до значного зростання кількості монозиготних близнюків. Щороку спеціалісти клінік ДРТ інформують про випадки МБВ, серед яких бувають не тільки двійні але й трійні [3, 9, 38, 54].

Мета систематичного огляду — вивчити вплив віку, контрольованої стимуляції яєчників, маніпуляцій на ЗР; кріоконсервування і пролонгованого культивування ембріонів *in vitro* до стадії бластоцисти на частоту виникнення МБВ.

Пошук та аналіз наукових джерел

Використовано бази даних PubMed, Embase та Cochrane для пошуку статей, цитованих у цьому огляді. Пошук проведено за такими ключовими словами: монозиготна багатоплідна вагітність; монозиготна багатоплідна вагітність та ДРТ; монозиготна багатоплідна вагітність та стимуляція яєчників; монозиготна багатоплідна вагітність та вік матері; монозиготна багатоплідна вагітність та кріоконсервування; пролонговане культивування та монозиготна багатоплідна вагітність. Вжиті терміни: моно-

зиготні багатоплідні вагітності; монохоріальні близнюки; бластоциста; допоміжні репродуктивні технології; стимуляція яєчників; вік матері; кріоконсервування; культивування ембріонів *in vitro*. Під час пошуку переглянуто реферат або повну версію 91 наукової роботи, з них 52 оригінальні дослідження. Критерієм включення статті до аналізу була її відповідність меті дослідження.

Монозиготні багатоплідні вагітності можуть виникнути в результаті запліднення однієї яйцеклітини одним сперматозоїдом, після чого розвивається два (або більше) плоди. У процесі внутрішньоутробного розвитку з однієї зиготи, яка розділилася на стадії дроблення на дві (або більше) частини, утворюються генетичні копії (відбувається природне клонування).

Монозиготні двійні можуть бути моно- і дихоріальними. Ембріональна стадія, на якій відбувся поділ ембріону, визначає плацентарну архітектуру. Якщо ембріон розділився до стадії диференціювання, отримані плоди будуть дихоріальними діамніотичними (ДХДА). Можливим є виникнення дихоріальної діамніотичної трійні або дихоріальної триамніотичної трійні, проте їх частота становить менше 0,1% [46]. Якщо поділ внутрішньоклітинної маси (ВКМ) відбувся перед імплантацією бластоцисти, близнюки будуть монохоріальними діамніотичними (МХДА), а якщо після імплантації бластоцисти — монохоріальними моноамніотичними (МХМА). Дихоріальна двійня завжди діамніотична, монохоріальна двійня може бути діамніотичною (у переважній більшості випадків) або моноамніотичною. ДХДА вагітності виникають у 30%, МХДА — у 70%, а МХМА становлять не більше 1% від усіх МБВ [21].

При порівнянні програм ДРТ, що різняться за деякими технологічними параметрами, можна спробувати з'ясувати внесок окремих етапів на частоту виникнення МБВ. Проте іноді буває важко відокремити вплив якогось одного фактора. У роботах, як правило, оцінені: вік матері, проведення маніпуляцій на ЗР (ICSI, біопсія бластомерів або трофектодерми, допоміжний хетчинг); використання донорських ооцитів, стадія ембріону під час ЕТ (8-бластомерів, морула, рання або експандована бластоциста) і тип культурального середовища [6, 8, 29, 45, 50].

Вік матері

Дані щодо впливу віку матері на частоту МБВ досить суперечливі.

Так, у багатьох дослідженнях встановлено, що вік матері не впливає на збільшення частоти МБВ у пацієнток програм ДРТ [8, 29]. Проте в дослідженні A. Busnelli et al. виявлено, що після лікування безпліддя методами ДРТ частота вагітностей монозиготними двійнями збільшується в жінок віком до 35 років [8].

Стимуляція яєчників

Вважають, що стимуляція яєчників при ановуляторному природньому циклі втричі підвищує показники частоти МБВ [16]. З цими даними узгоджуються результати аналізу МБВ, які виникали після стимуляції яєчників антиестрогенами [31]. Етіологія підвищеної частоти МБВ — лікування з використанням гонадотропінів, оскільки при контрольованій стимуляції яєчників показник МБВ збільшується вдвічі [40].

Маніпуляції на ZP.

Існує ряд повідомлень, що маніпуляції на ZP підвищують ризик утворення МБВ [45]. До них належать: ICSI, хетчинг, біопсія бластомерів та трофектодерми [35]. Виконання ICSI призводить до механічного пошкодження цілісності оолеми яйцеклітини [37]. Допоміжний хетчинг спричиняє хімічний, механічний або лазерний розрив ZP, для полегшення вилуплення бластоцисти із блискучої оболонки та підвищення ймовірності імплантації [25]. Вважають, що штучне порушення цілісності ZP і вихід бластомерів через отвір у ZP під час реекспансії бластоцисти може призвести до виникнення МБВ [49]. Порівняльний аналіз частоти МБВ у циклах ICSI та IVF виявив, що в першому випадку цей показник становив 5,9%, у другому — зовсім не виявлений [47].

В ембріологічному етапі ДРТ проводять вилучення фрагментованих клітин [35] і/або біопсію бластомерів для передімплантаційно-генетичного тестування на наявність хромосомних аномалій, які також призводять до порушення контактів між бластомерами та цілісності ZP [7]. Проте деякі автори вважають, що ця маніпуляція не впливає на збільшення частоти МБВ [8].

Описані випадки не виключають інших механізмів утворення МБВ. Так, є повідомлення про народження близнюків після перенесення в порожнину матки бластоцисти без ZP [48]. Інформація про відсутність зв'язку виникнення МБВ при трансфері ембріонів із втручання на ZP також була переконливою [53].

Вплив факторів кріоконсервування

Кріоконсервування широко застосовують для збереження репродуктивних клітин та

ембріонів для підвищення кумулятивної частоти настання вагітності. Вперше про народження ДХДА двійні після переносу в порожнину матки ембріону після кріоконсервування описано у 2012 р. [42]. Вважають, що механізм розділення ВКМ полягає в ектопічній адгезії та подальшій проліферації клітин ВКМ на протилежній стінці трофектодерми після колапсування бластоцелю та його повторного розширення внаслідок де- та регідратації на етапі еквілібрації з гіперосмотичним розчином кріозахисного середовища [20].

Пролонговане культивування ембріонів *in vitro* до стадії бластоцисти

Перше повідомлення про МБВ після ембріотрансферу бластоцисти опубліковано в 1999 р. [34]. Припущення авторів, що саме пролонговане культивування сприяє збільшенню частоти утворення МБВ, підтверджено в подальшому багатьма репродуктивними школами [5, 41]. Аналізуючи дані про вагітність після перенесення ембріону на різних стадіях розвитку, Milki A. et al. повідомили про значно більшу частоту МБВ після трансферу саме бластоцист (5,6%), порівняно з ембріонами третьої доби культивування *in vitro* (2,0%; $p < 0,03$). [33]. Механізм такого явища пов'язаний з культивуванням ембріонів у середовищах багатих глюкозою, що в 10 разів збільшує частоту утворення МБВ [10]. Крім того, цей феномен пов'язують з апоптозом, який виникає в клітинах ембріону при субоптимальних умовах культивування. Внаслідок метаболічного стресу можливим є послаблення клітинних контактів та підвищення схильності до поділу ВКМ [32]. Усі дослідники, які вивчали вплив пролонгованого культивування на частоту виникнення МБВ, вважають за необхідне інформувати пацієнтів щодо ризиків настання багатоплідної вагітності, навіть при перенесенні однієї бластоцисти [43].

Ускладнення МБВ

За наказом МОЗ України від 08.04.2015 № 205 «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю», при діагностиці БВ обов'язковим є визначення хоріальності. МБВ передбачає численні фактори як для плода, так і для матері, демонструючи певний зв'язок із хоріальністю. Так, середні значення перинатальної смертності при монохоріальній двійні становлять близько 11%, а при дихоріальній — тільки 5% [24]. На показники статистичних даних впливає те, що пацієнтки, як правило, мають обтяжений акушерсько-гінекологічний

анамнез та супутні соматичні захворювання [17].

Монозиготні багатоплідні вагітності пов'язані з високим ризиком виникнення акушерських ускладнень, таких як мимовільний аборт, гіпертонічні розлади, передлежання плаценти та вади розвитку плода. Зокрема, частота захворювань на гіпертонічну хворобу становить 15–35% [23]. У пацієнток із МБВ, у зв'язку зі збільшенням матки, ускладнюється діяльність серця — виникає задишка і тахікардія, здавлюються внутрішні органи [52]. Гестоз у поєднанні з пієлонефритом виникає у 4–5 разів частіше [18]. У вагітних розвивається залізодефіцитна анемія [4]. Значно частіше, ніж при одноплідних вагітностях, спостерігають такі ускладнення, як кровотечі та аномалії родової діяльності [27]. До ускладнень при МБВ належать масивні кровотечі, сепсис, еклампсія, емболія [14].

Перебіг вагітності при монохоріальній двійні характеризується високою частотою розвитку затримки росту плода/плодів (51,1%), прееклампсією (33,3%), загрозою переривання вагітності (64,1%) і передчасними пологам (66,7%), що навіть за відсутності специфічних ускладнень монохоріального типу плацентації виправдовувало високу частоту оперативного розродження (46,7%) [1].

Внутрішньоутробна загибель одного з плодів — специфічне ускладнення багатоплідної вагітності. Зустрічається в середньому в 6% випадків (від 1,1% до 12,0%). Частота внутрішньоутробної загибелі одного з плодів збільшується пропорційно кількості плодів. При монохоріальному типі плацентації зазначений показник може бути в 6 разів вищим, ніж за наявності 2 окремих плацент.

Оптимальним терміном розродження неускладненої двійні є 37 тижнів вагітності, оскільки в цьому терміні вагітності ризики антенатальної загибелі плодів та ранньої неонатальної смерті є мінімальними. Враховуючи високий ризик внутрішньоутробної загибелі плода/плодів внаслідок порушення кровообігу при сплутуванні пуповин між собою, розродження МХМА двійні проводиться в термін повних 32 тижні вагітності шляхом операції КР після проведення курсу профілактики респіраторного дистрес-синдрому кортикостероїдами [26]. Якщо триамніотична вагітність не має ускладнень та пролонгується, оптимальний термін розродження — 35–36 тижнів гестації.

Кесарів розтин є кращим способом пологів

при МБВ, навіть незважаючи на випадки успішного вагінального розродження [44].

Передчасні пологи є основною причиною ускладнень та смертності новонароджених. Їх етіологія не є повністю зрозумілою, але зв'язок між багатоплідною вагітністю та передчасними пологами добре відома [19].

Пацієнтки з МХМА вагітністю знаходяться в групі високого рівня перинатальних ускладнень [30]. Найпоширенішим ускладненням новонароджених при МБВ є недоношеність [11]. У МХМА близнюків значно частіше виникає синдром фето-фетальної трансфузії, що характеризується нерівним розподілом материнського кровопостачання та призводить до асиметричного зростання плодів. Іноді цей синдром спостерігається при МХМА і ДХДА вагітностях [51]. Синдром фето-фетальної трансфузії є однією з найчастіших причин втрат при монохоріальній вагітності, особливо в терміні до 24 тижнів вагітності. Найбільш ефективним методом лікування цього синдрому є фетоскопічна лазерна коагуляція анастомозів, при якому усувається причина появи трансфузії [12].

Перинатальний результат у моноамніотичних близнюків поліпшується, якщо інтенсивне спостереження за плодом здійснюється в амбулаторних або стаціонарних умовах.

Таким чином, МБВ становлять рідкісну, але важливу групу, яка характеризується імовірністю серйозних ускладнень, що дає змогу віднести їх до найвищого ризику перинатальної смертності. Крім ризиків багатоплідної вагітності (недоношеність, селективне обмеження росту), усі монохоріальні багатоплідні вагітності мають ризик синдрому фето-фетальної трансфузії, а МХМА та МХДА вагітності стикаються з унікальним ризиком заплетення канатика.

Відповідно, рання діагностика, скринінг можливих аномалій плода, спостереження за синдромом фето-фетальної трансфузії, термін і метод розродження для МБВ є важливими.

Висновки

Усі пацієнти, які проходять лікування методами ДРТ, мають бути попереджені про ризики настання МБВ після перенесення одного ембріона.

Через незначну кількість МБВ неможливо визначити фактор впливу на їх виникнення. Проте порівняння наведених результатів наукових досліджень і клінічних випадків дає змогу зробити висновок про сукупний вплив техноло-

гій програм ДРТ на збільшення МБВ. Серед цих факторів особливо потрібно зазначити: стимуляція овуляції; втручання на ЗР; затвердіння блискучої оболонки; кріоконсервування передімплантаційних ембріонів на стадії бластоцисти з її попереднім колапсуванням; субоптимальні умови культивування; перенесення в порожнину матки ембріона на стадії бластоцисти.

При МБВ значущо частіше виникають акушерські та перинатальні ускладнення, що необхідно враховувати під час вибору тактики ведення таких пацієнтів і потребує від спеціалістів високого професіоналізму та уваги.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Melnik OV. (2017). The course of pregnancy, labors and perinatal outcomes at the patients, the children who have travelled the normotrophic at monochorial two at birth. *Health of woman*. 4 (120): 94–97. [Мельник ОВ. (2017). Перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки у пацієнток, що народили нормотрофічних дітей з монохоріальної двійні. *Здоров'я жінки*. 4 (120): 94–97]. doi: 10.15574/HW.2017.120.94.
- Petrushko MP, Pinyayev VI, Grishenko VI. (2000). Rezultativnost programy EKO v zavisimosti ot kolichestva i kachestva perenesennykh embriopov. *Problemy reproduktsii*. 1: 44–47. [Петрушко МП, Пиняев ВИ, Грищенко ВИ. (2000). Результативність програми ЕКО в залежності від кількості та якості перенесених ембріонів. *Проблеми репродукції*. 1: 44–47].
- Petrushko MP, Pinyayev VI, Pravdina SS, Podufaliy VV, Chub NN. (2013). Monozygotnaya monoamnioticheskaya troynya posle perenosa odnoy blastotsisty. *klinicheskiy sluchay. Problemy reproduktsii*. 3: 47–48. [Петрушко МП, Пиняев ВИ, Правдина СС, Подуфалий ВВ, Чуб НН. (2013). Монозиготная моноамниотическая тройня после переноса одной бластоцисты. *клинический случай. Проблемы репродукции*. 3: 47–48].
- Baschat AA, Oepkes D. (2014). Twin anemia-polycythemia sequence in monochorionic twins: implications for diagnosis and treatment. *Am J Perinatol*. 31 (1): 25–30. doi: 10.1055/s-0034-1376391.
- Behr B, Fisch JD, Racowsky C et al. (2000). Blastocyst-ET and monozygotic twinning. *J Assist Reprod Genet*. 17: 349–351. doi: 10.1023/A:1009461213139.
- Boklage CE. (2009). Traces of embryogenesis are the same in monozygotic and dizygotic twins: not compatible with double ovulation. *Hum Reprod*. 24 (6): 1255–1266.
- Buderatska N, Gontar J, Ilyin I et al. (2020). Does human oocyte cryopreservation effect equally on embryo chromosome aneuploidy? [published online ahead of print, 2020 Mar 7]. *Cryobiology*. S0011-2240 (19): 30587–30595. doi: 10.1016/j.cryobiol.2020.03.002.
- Busnelli A, Dallagiovanna C, Reschini M et al. (2019). Risk factors for monozygotic twinning after in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 111 (2): 302–317. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.025.
- Cai P, Ouyang Y, Gong F, Li X. (2020). Pregnancy outcomes of dichorionic triamniotic triplet pregnancies after in vitro fertilization-embryo transfer: multifetal pregnancy reduction versus expectant management. *BMC Pregnancy Childbirth*. 20 (1): 165. doi: 10.1186/s12884-020-2815-4.
- Cassuto G, Chavrier M, Menezo Y. (2003). Culture conditions and not prolonged culture time are responsible for monozygotic twinning in human in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 80: 462–463. doi: 10.1016/S0015-0282(03)00599-5.
- Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D et al. (2016). Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 354:i4353. doi: 10.1136/bmj.i4353.
- Couck I, Lewi L. (2016). The placenta in twin-to-twin transfusion syndrome and twin anemia polycythemia sequence. *Twin Res Hum Genet*. 19 (3): 184–190. doi: 10.1017/thg.2016.29.
- Cutting R. (2018). Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 53: 30–37. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.07.001.
- D'Antonio F, Odibo AO, Prefumo F et al. (2018). Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 52 (1): 11–23. doi: 10.1002/uog.18966.
- D'Niz FP, Encinas C, Fuente J. (2018). Morphological embryo selection: an elective single embryo transfer proposal. *JBRA Assist Reprod*. 22 (1): 20–25. doi: 10.5935/1518-0557.20180015.
- Derom C, Vlietinck R, Derom et al. (1987). Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet*. 1 (8544): 1236–1238. doi: 10.1016/S0140-6736(87)92688-2.
- Eisenberg ML, Li S, Wise LA et al. (2016). Relationship between paternal somatic health and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril*. 106 (3): 559–565. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.037.
- Francisco C, Wright D, Benk Z et al. (2017). Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 50 (1): 88–92. doi: 10.1002/uog.17470.
- Fuchs F, Senat MV. (2016). Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 21 (2): 113–120. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.010.
- Gomaa H, Baydoun R, Sachak S et al. (2016). Electivesingle embryo transfer: Is frozen better than fresh? *JBRA Assist Reprod*. 20 (1): 3–7. doi: 10.5935/1518-0557.20160002.
- Hall JG. (2003). Twinning. *Lancet*. 362 (9385): 735–743. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14237-7.
- Hamamy HA, Ajlouni HK, Ajlouni KM. (2004). Familial monozygotic twinning: report of an extended multi-generation family. *Twin Res*. 7 (3): 219–222. doi: 10.1375/136905204774200479.
- Hehir MP, Breathnach FM, McAuliffe FM et al. (2016). Gestational hypertensive disease in twin pregnancy: Influence on outcomes in a large national prospective cohort. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 56 (5): 466–470. doi: 10.1111/ajo.12483.
- Hviid KVR, Malchau SS, Pinborg A et al. (2018). Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 24 (4): 468–483. doi: 10.1093/humupd/dmy006.
- Inoue T, Uemura M, Miyazaki K, Yamashita Y. (2019). Failure of complete hatching of ICSI-derived human blastocyst by cell herniation via small slit and insufficient expansion despite ongoing cell proliferation. *J Assist Reprod Genet*. 36 (8): 1579–1589. doi: 10.1007/s10815-019-01521-x.
- Ishii K. (2015). Prenatal diagnosis and management of monoamniotic twins. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 27 (2): 159–164. doi: 10.1097/GCO.000000000000160.
- Kirkham FJ, Zafeiriou D, Howe D et al. (2018). Fetal stroke and cerebrovascular disease: Advances in understanding from lenticulostriate and venous imaging, alloimmune thrombocytopaenia and monochorionic twins. *Eur J Paediatr Neurol*. 22 (6): 989–1005. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.08.008.
- Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J et al. (2014). Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European regis-

- ters by ESHRE. *Hum Reprod.* 29 (10): 2099–2113. doi:10.1093/humrep/deu175.
29. Mateizel I, Santos-Ribeiro S, Done E et al. (2016). Do ARTs affect the incidence of monozygotic twinning? *Hum Reprod.* 31(11): 2435–2441. doi:10.1093/humrep/dew216.
 30. McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV et al. (2017). The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 217 (1): 80. e1–80. e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.002.
 31. Mendilcioglu I, Simsek M. (2008). Conjoined twins in a trichorionic quadruplet pregnancy after ovulation induction with clomiphene citrate. *Fetal Diagn Ther.* 24 (1): 51–54. doi: 10.1159/000132407.
 32. M?n?zo YJ, Sakkas D. (2002). Monozygotic twinning: is it related to apoptosis in the embryo? *Hum Reprod.* 17 (1): 247–248. doi:10.1093/humrep/17.1.247.
 33. Milki AA, Jun SH, Hinckley MD et al. (2003). Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer. *Fertil Steril.* 79 (3): 503–506. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04754-4.
 34. Peramo B, Ricciarelli E, Cuadros-Fernandez JM et al. (1999). Blastocyst transfer and monozygotic twinning. *Fertil Steril.* 72 (6): 1116–1117. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00412-4.
 35. Petrushko M, Yurchuk T, Piniaviev V, Buderatska N. (2019). Cryopreservation of incomplete compacted morulae and preliminary biopsy of excluded fragments. *Zygote.* 27 (6): 386–391. doi: 10.1017/S0967199419000455.
 36. Petrushko MP. (2017). The current state of the problem of cryopreservation of human reproductive cells and embryos. *Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine.* (7): 44–52. URL: <https://doi.org/10.15407/vsn2017.07.044>.
 37. Petrushko MP, Yurchuk TO, Buderatska NO, Piniaviev VI. (2018). Oolemma invagination of fresh and cryopreserved human oocytes during in vitro fertilization by icsi. *Problems of cryobiology and cryomedicine.* 28 (3): 258–265. URL: <https://doi.org/10.15407/cryo28.03.258>.
 38. Sarais V, Paffoni A, Baffero GM et al. (2016). Estimating the risk of monozygotic twins in ivf pregnancies from the perspective of a prenatal diagnosis unit. *Twin Res Hum Genet.* 19 (1): 66–71. doi: 10.1017/thg.2015.94.
 39. Satio H, Tsutsumi O, Noda Y et al. (2000). Do assisted reproductive technologies have effects on the demography of monozygotic twinning. *Fertil Steril.* 74: 178–179. doi: 10.1016/S0015-0282(00)00557-4.
 40. Schachter M, Raziel A, Friedler S et al. (2001). Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod.* 16 (6): 1264–1269. doi: 10.1093/humrep/16.6.1264.
 41. Sheiner E, Har-Vardi I, Potashnik G. (2001). The potential association between blastocyst transfer and monozygotic twinning. *Fertil Steril.* 2001. 75: 217–218. doi: 10.1016/S0015-0282(00)01635-6.
 42. Shibuya Y, Kyono K. (2012). A successful birth of healthy monozygotic dichorionic diamniotic (DD) twins of the same gender following a single vitrified-warmed blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet.* 29 (3): 255–257. doi: 10.1007/s10815-011-9707-5.
 43. Skiadas CC, Missmer SA, Benson CB, Gee RE, Racowsky C. (2008). Risk factors associated with pregnancies containing a monozygotic pair following assisted reproductive technologies. *Hum Reprod.* 23 (6): 1366–1371. doi:10.1093/humrep/den045.
 44. Su LL. (2002). Monoamniotic twins: diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 81 (11): 995–1000. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.811101.x.
 45. Sundaram V, Ribeiro S, Noel M. (2018). Multi-chorionic pregnancies following single embryo transfer at the blastocyst stage: a case series and review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* 35 (12): 2109–2117. doi: 10.1007/s10815-018-1329-8.
 46. Tal R, Fridman D, Grazi RV. (2012). Monozygotic triplets and dizygotic twins following transfer of three poor-quality cleavage stage embryos. *Case Report. Obstet Gynecol.* 2012: 763057. doi: 10.1155/2012/763057.
 47. Tarlatzis BC, Qublan HS, Sanopoulou T et al. (2002). Increase in the monozygotic twinning rate after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst stage embryo transfer. *Fertil Steril.* 77 (1): 196–198. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02958-2.
 48. Ueno S, Ezoe K, Yabuuchi A et al. (2016). Complete Zona pellucida removal from vitrified-warmed human blastocysts facilitates earlier in-vitro attachment and outgrowth. *Reprod Biomed Online.* 33 (2): 140–148. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.05.007.
 49. Van Langendonck A, Wyns C, Godin PA et al. (2000). Atypical hatching of a human blastocyst leading to monozygotic twinning: a case report. *Fertil Steril.* 74 (5): 1047–1050. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01554-5.
 50. Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR et al. (2009). The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 15 (1): 45–55. doi: 10.1093/humupd/dmn045.
 51. Washburn EE, Sparks TN, Gosnell KA et al. (2018). Stage i twin-twin transfusion syndrome: outcomes of expectant management and prognostic features. *Am J Perinatol.* 35 (14): 1352–1357. doi: 10.1055/s-0038-1627095.
 52. Wei J, Wu QJ, Zhang TN et al. (2016). Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China. *Oncotarget.* 7 (21): 30797–30803. doi: 10.18632/oncotarget.9000.
 53. Yanaihara A, Ohgi S, Motomura K et al. (2017). Dichorionic triplets following frozen-thawed poor-stage embryo transfer: a report of two cases and a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 15 (1): 80. doi: 10.1186/s12958-017-0302-1.
 54. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H et al. (2007). Monozygotic multiple gestation following in vitro fertilization: analysis of seven cases from Japan. *J Exp Clin Assist Reprod.* 4: 4. doi: 10.1186/1743-1050-4-4.
 55. Yovich JL, Stanger JD, Graubau A et al. (1984). Monozygotic twins from in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 41 (6): 833–837.
 56. Yurchuk T, Petrushko M, Fuller B. (2018). Science of cryopreservation in reproductive medicine — Embryos and oocytes as exemplars. *Early Hum Dev.* 126: 6–9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.016.

Відомості про авторів:

Піняєв В.І. — к.мед.н., ст.н.с. відділу кріофізіології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Адреса: м. Харків, вул. Переяславська, 23; головний лікар медичного центру «ДРТ-клініка репродуктивної медицини». Адреса: м. Харків, пр.Гагаріна, 38-Б.

Рябенко О.П. — к.мед.н., зав. жіночої консультації клініки «Надія». Адреса: м. Київ, вул. М. Кривоноса, 19а.

Юрчук Т.О. — к.біол.н., зав. лабораторії «Кріоконсервування гамет та ембріонів» Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Адреса: м. Харків, вул. Переяславська, 23.

Петрушко М.П. — д.біол.н., зав. відділу КСР Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Адреса: м. Харків, вул. Переяславська, 23.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2020 р.; прийнята до друку 01.06.2020 р.