

Tadeusz Mazurczak

Medyczne i genetyczne aspekty zapłodnienia "in vitro"

Chrześcijaństwo-Świat-Polityka nr 1 (8), 13-22

2009

Artykuł został opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej bazhum.muzhp.pl, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach
dozwolonego użytku.

Tadeusz Mazurczak

Medyczne i genetyczne aspekty zapłodnienia „in vitro”

Postęp, jaki dokonuje się w naukach biologicznych dotyczy w olbrzymim stopniu medycyny. Nowe możliwości wykorzystania osiągnięć współczesnej nauki w medycynie tak w zakresie diagnostyki, leczenia jak i profilaktyki, przedstawiane są często opinii publicznej fragmentarycznie. Niekiedy w formie sensacji bądź w kontekście rzeczywistych lub mało prawdopodobnych zagrożeń dla człowieka i środowiska. Świadomość szybkiego postępu w biologii i medycynie, a także przekonanie, że niewłaściwe wykorzystanie tych osiągnięć może zagrażać godności osoby ludzkiej stały się głównymi przesłankami opracowania, a następnie przyjęcia w 1996 roku przez Komitet Ministrów Rady Europy Konwencji o Prawach Człowieka i Biomedycynie. Dobrze jest więc o tym dokumencie pamiętać podejmując debatę publiczną nad różnymi aspektami wykorzystania współczesnych osiągnięć biologii w medycynie.

Podpisanie przez Rząd RP w roku 1999 tej Konwencji mogło zwiastować nie tylko jej ratyfikację przez Sejm lecz także podjęcie szerokiej debaty publicznej na temat jej treści. Wydawało się też oczywiste, że nastąpi podjęcie intensywnych prac nad przygotowaniem odpowiednich aktów prawnych w Polsce w zakresie ustawodawstwa medycznego, których brak określany był przez niektórych jako „pustynia prawna”. Konwencja obejmuje bowiem swym zasięgiem wszystkie praktyki medyczne i biologiczne dotyczące człowieka, włączając w to, jak już wspomniano, zastosowania profilaktyczne, diagnostyczne, terapeutyczne oraz badawcze. Już w preambule Konwencji podkreśla się konieczność uwzględnienia rzeczywistego postępu w medycynie i biologii jak też potrzebę jego wykorzystania wyłącznie dla dobra obecnych i przyszłych pokoleń – tak w płaszczyźnie indywidualnej (ochrona osoby) jak też społecznej (interes osoby przeważa nad interesem społeczeństwa) i gatunku ludzkiego (prawo ochrony tożsamości jednostki ludzkiej).

Mimo oczekiwań prace nad ratyfikacją Konwencji zostały zawieszono. Liczne apele środowisk lekarzy i naukowców do Sejmu o podjęcie prac nad ratyfikacją Konwencji nie wywołały żadnej reakcji. Wśród nich wymienić należy apel uczestników I Polskiego Kongresu Genetyki w Gdańsku z roku 2006, a także liczne pisma Polskiego Towarzystwa Genetyki

Człowieka kierowane do posłów i marszałków Sejmu ostatnich trzech kadencji. Wszystkie pozostały bez odpowiedzi. Dopiero deklaracja polityczna zapowiadająca współfinansowanie przez państwo procedur wspomaganego rozrodu uruchomiła dyskusję zarówno publiczną, jak też wśród specjalistów dotyczącą przede wszystkim aspektów finansowych i moralnych tej, stosowanej w Polsce od blisko 20 lat, procedury. Szybko okazało się, że brak jest w Polsce przepisów określających normy prawne dla tej procedury, finansowanie dotychczas ze środków prywatnych małżeństw cierpiących z powodu niepłodności.

Zadeklarowana inicjatywa współfinansowania przez państwo technik wspomaganego rozrodu wywołała, jak sądzę, nie zamierzony, choć bardzo pożądaný, skutek w postaci podjęcia prac nad ratyfikowaniem Konwencji Bioetycznej Rady Europy. Dobrze więc jest, że stanowienie prawa w tak ważnych zarówno dla osób indywidualnych jak i całego społeczeństwa kwestiach poprzedzone jest szeroką debatą publiczną, a także głęboką refleksją moralną i prawną, dotyczącą m.in. statusu prawnego embrionu. Już dotychczasowa dyskusja ukazała, jak wiele zagadnień wymaga szczegółowego rozeznania oraz jak wiele problemów nie było identyfikowanych przez szeroką opinię publiczną.

Źle jest jednak, gdy główne dyskusje koncentrują się na sprawie jednostkowej, choć ważnej, a nie na zapisach zawartych w Konwencji. Kolejność rozwiązywania tych problemów powinna być inna. Najpierw Konwencja a następnie regulacje dotyczące spraw szczegółowych – a jest ich wiele, chociażby sprawa testów genetycznych czy badań naukowych. Można więc tylko wyrazić nadzieję, że przygotowywana obecnie norma prawna dotycząca metod wspomaganego rozrodu będzie miała umocowanie w ratyfikowanej przez nasz Sejm Konwencji Bioetycznej Rady Europy¹.

Wśród wyrażanych zróżnicowanych opinii na temat etycznych i społecznych aspektów regulacji prawnych metod wspomaganego rozrodu w Polsce niewiele miejsca poświęca się problematyce ryzyka tej technologii. Ryzyka definiowanego jako prawdopodobieństwo zarówno utraty ciąży, jak też niekorzystnych skutków zdrowotnych dla narodzonego dziecka oraz jego przyszłego potomstwa.

Światowa Organizacja Zdrowia określa bezpłodność jako problem społeczny, który dotyczy około 10% małżeństw. Od czasu urodzenia pierwszego „dziecka z próbówki” minęło już 30 lat i szacuje się, że na świecie żyje kilka milionów dzieci, które przyszły na świat dzięki technikom wspomaganego rozrodu (ART – *assisted reproductive technology*). W krajach rozwiniętych problem dotyczy od 1% do 5% ogó-

łu noworodków². W Polsce liczbę dzieci urodzonych przy pomocy ART ocenia się na kilkanaście tysięcy. Powyższe dane określają populacyjną skalę problemu. Od pierwszej uzyskanej dzięki technologii *in vitro* ciąży minęło dostatecznie wiele lat, by można było podjąć próbę oceny ewentualnych niekorzystnych skutków metod wspomaganego rozrodu. Ocena ta dotyczy przede wszystkim, choć nie tylko, ryzyka genetycznego. Pytanie, czy jest ono różne od tzw. populacyjnego, czyli stwierdzanego wśród dzieci urodzonych z ciąży spontanicznych, jest zasadne, nie tylko ze względu na możliwość „mechanicznego” uszkodzenia komórek płciowych i embrionu w procesie wspomaganego rozrodu. Podczas ewolucji rozwinęło się wiele mechanizmów zabezpieczających reprodukcję człowieka. Jednym z nich jest pewna „rozrzutność natury”, stwierdzana też i u innych gatunków, przejawiająca się ogromną liczbą tworzonych przez organizm kobiety a przede wszystkim mężczyzny komórek płciowych. Komórka jajowa ulega zapłodnieniu przez tylko jeden, spośród milionów plemników. Większość z nich ginie po drodze. Co decyduje, że właśnie ten jeden wnika do komórki jajowej – jest ciągle przedmiotem badań i dociekań naukowych, dotyczących genetycznych determinant procesu zapłodnienia. Czy więc ingerencja człowieka w naturalne, utwierdzone przez tysiące lat mechanizmy prokreacji nie niesie ze sobą zagrożenia a jeśli tak to, czego ono dotyczy?

Istnieje wiele doniesień i opracowań podejmujących próbę oceny zarówno efektywności procedury ART jak też jej skutków zarówno dla przebiegu ciąży jak też zdrowia i rozwoju urodzonych dzieci³. Jednak tylko stosunkowo niewielka część z tych prac spełnia wymagane kryteria metodologiczne tak aby ich wyniki mogły być przedmiotem metaanaliz. Obiektywną ocenę wyników utrudnia też fakt braku dokładnych danych na temat stosowanych przez badaczy kryteriów przy prowadzeniu określonych procedur⁴. Niewiele jest też wiadomo na temat dalszego rozwoju dzieci i stanu ich zdrowia w kolejnych okresach życia. Pilna potrzeba prowadzenia systematycznych i długotrwałych badań w tym zakresie wyrażana jest we wnioskach większości rzetelnych opracowań.

Spośród kilku znanych i stosowanych obecnie metod ART dwie z nich są stosowane najczęściej: zapłodnienie pozaustrojowe czyli – IVF (*in vitro fertilisation*) oraz wprowadzenie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej – ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*). Oceny efektywności procedur zapłodnienia pozaustrojowego i stanu noworodków dotyczą przede wszystkim tych dwóch metod. W metodzie IVF uzyskane w wyniku stymulacji hormonalnej i pobrane drogą laparoskopii komórki jajowe łączone są w warunkach laboratoryjnych z plemnikami. Następnie dwie lub trzy zapłodnione, oceniane pod mikroskopem, komórki jajowe transportowane są do jamy macicy. W metodzie ICSI do cy-

toplazmy komórek jajowych, uzyskanych także w wyniku stymulacji hormonalnej jajników, wstrzykiwany jest plemnik. Dalsze postępowanie jest podobne jak w IVF.

Odsetek powodzeń stosowanych metod oceniany liczbą uzyskanych ciąży jest zróżnicowany i w zależności od ośrodka mieści się w granicach od 13 do 40%. Oczekiwany efekt osiągnąć jest niekiedy dopiero po kilku zabiegach. Z kolei ich liczba decyduje w zasadniczym stopniu o kosztach procedury – które są niemałe.

Ryzyko dla ciąży i noworodka

Ze wszystkich opracowań oceniających efekty ART wynika, że technologia ta niesie ze sobą przede wszystkim wysokie ryzyko rozwoju ciąży mnogiej. Stosowane w tym miejscu określenie „ryzyko” jest uzasadnione ponieważ ciąża mnoga nie jest fizjologiczną dla człowieka. Stanowi też określone zagrożenie zarówno dla przebiegu samej ciąży i jak też czasu jej trwania. Zwiększa ryzyko wystąpienia komplikacji okołoporodowych, dotyczących zarówno matki jak i dzieci. Przejawia się ono zarówno wysokim prawdopodobieństwem porodu przedwczesnego, małej lub bardzo małej masy urodzeniowej dzieci oraz wystąpieniem problemów adaptacyjnych po urodzeniu. Wiadomo, że wcześniactwo i mała masa urodzeniowa noworodków to główne czynniki urazu okołoporodowego pod postacią niedotlenienia i wylewów śródmózgowych, które stanowią istotną przyczynę późniejszych zaburzeń neurorozwojowych. Zagrożenie to jest tym większe, im większa jest liczba płodów. Częstość występowania ciąży mnogich w wyniku ART jest zróżnicowana i wynosi od 25 do 50%⁵. Jest to zrozumiałe jeżeli uwzględni się fakt celowej, wpisanej w metodę, implantacji do macicy nie jednej lecz kilku zapłodnionych komórek jajowych. W wielu krajach uzyskuje się bardzo istotne zmniejszenie, nawet do 3%, ryzyka ciąży mnogiej poprzez stosowanie transferu do macicy pojedynczego zarodka⁶.

Ocena zdrowia i rozwoju dzieci urodzonych dzięki ART i pochodzących z ciąży mnogich nie jest łatwa. Wiele bowiem patologii stwierdzanych u tych dzieci jest raczej skutkiem mnogości ciąży a nie ART. Dlatego też większość opracowań dotyczących oceny zdrowia i rozwoju dzieci urodzonych dzięki metodom wspomaganego rozrodu koncentruje się na analizie tych cech przede wszystkim u dzieci pochodzących z ciąży pojedynczych.

W piśmiennictwie przedmiotu można znaleźć zróżnicowane opinie dotyczące ryzyka utraty ciąży, uzyskanej metodą ART, w wyniku poronienia samoistnego. Udokumentowana jest opinia, że ryzyko poronienia samoistnego takiej ciąży jest wyższe o 20 do 35% od stwierdzanego wśród ciąży naturalnych⁷. Najczęstszą, w ok. 50% przypadków przyczyną

strat ciąż we wczesnym okresie jej rozwoju są aberracje chromosomowe. Opublikowane w 2008 roku wyniki badań wskazują, że ta przyczyna poronień występuje równie często wśród ciąż ART jak i ciąż spontanicznych⁸.

Stwierdzany większy odsetek liczbowych aberracji chromosomów płci u płodów z ciąż uzyskiwanych dzięki technologii ICSI (0,63% vs 0,2%) ma najprawdopodobniej swą przyczynę w obecności większego odsetka (niemożliwych do wykrycia) aberracji chromosomów płci w plemnikach wprowadzanych do cytoplazmy komórki jajowej⁹.

Wyniki licznych badań potwierdzają fakt dwukrotnego, w stosunku do populacji, wzrostu ryzyka zakończenia ciąży ART porodem przedwczesnym a także 2-3 krotnym zwiększeniem ryzyka urodzenia dziecka z małą (poniżej 2500g) lub bardzo małą (poniżej 1500g) masą urodzeniową¹⁰. Powyższe fakty mają związek z udokumentowanym w wielu metaanalizach zwiększonym, w porównaniu do grupy kontrolnej, ryzykiem zgonu w okresie okołoporodowym lub noworodkowym a także konieczności leczenia noworodków w oddziałach intensywnej terapii¹¹. W tym miejscu wspomnieć też należy o wykazanym 3-krotnym wzroście częstości występowania w tych ciążach łożyska przodującego¹².

Wady rozwojowe

Problem zwiększonej częstości występowania wrodzonych wad rozwojowych wśród dzieci urodzonych z ciąż ART jest od wielu lat przedmiotem szczególnego zainteresowania i dyskusji. Wiadomo jest, że większość wad rozwojowych, choć nie wszystkie, uwarunkowana jest genetycznie. Mimo iż charakter i typ tego uwarunkowania jest zróżnicowany to powstają one w swej większości we wczesnym okresie rozwoju embrionalnego. Dlatego czynniki, które mogą oddziaływać niekorzystnie na ten rozwój zawsze stanowią potencjalne zagrożenie. Populacyjna częstość występowania wad wrodzonych u dzieci urodzonych z ciąż spontanicznych jest znana i nie zmienia się zasadniczo na przestrzeni dziesięcioleci. Zasadne jest więc pytanie, czy manipulacje stanowiące istotę technik wspomaganego rozrodu nie przyczyniają się do zwiększenia częstości wad rozwojowych wśród przychodzących przy ich pomocy na świat dzieci.

Z opracowania Hansena i wsp. wynika, że u dzieci urodzonych po IVF i ICSI stwierdza się co najmniej dwukrotny wzrost częstości występowania poważnych wad rozwojowych, rozpoznawanych przed ukończeniem 1 roku życia¹³. Obserwacja ta znajduje potwierdzenie w wynikach innych metaanaliz poddających ocenie wyniki badań tysięcy dzieci urodzonych dzięki ART i porównaniu wyników z grupą kontrolną, którą stanowiły dzieci urodzone z ciąż spontanicznych. Konkluzją większości autorów tych badań jest sugestia, aby wszystkie pary decy-

dujące się na ART były informowane o co najmniej 30-40% zwiększeniu, stosunku do populacyjnego, ryzyka wystąpienia wady rozwojowej u oczekiwanego dziecka. Pytanie, czy zwiększenie ryzyka wad rozwojowych jest wynikiem samej procedury ART i wyeliminowania naturalnej selekcji czy też ma związek z patologią stanowiącą przyczynę niepłodności pozostaje jak dotychczas bez odpowiedzi. Wyniki badań wskazują jednoznacznie na potrzebę prowadzenia długotrwałych, prospektywnych badań, które umożliwią pełniejszą ocenę tego zagadnienia¹⁴.

W latach ostatnich pojawiły się doniesienia o częstszym, aniżeli w populacji, rozpoznawaniu wśród dzieci z ciążą ART pewnych rzadkich chorób genetycznych, których przyczyną są zaburzenia tzw. rodzicielskiego piętnowania genomowego (imprinting disorders). Ten dość skomplikowany epigenetyczny mechanizm wyciszania funkcji określonych genów ma miejsce we wczesnych mejotycznych podziałach komórek płciowych oraz mitotycznych zygoty. Nie jest on losowy a rodzicielsko specyficzny. Dlatego też określa się go mianem rodzicielskiego piętnowania. Zaburzenie tego mechanizmu (który sprawia, że informacja genetyczna uzyskiwana od matki i ojca nie jest ekwiwalentna mimo, że sama sekwencja DNA nie ulega zmianie) odpowiedzialne jest za występowanie określonych i poważnych chorób genetycznych takich jak zespół Angelmana, czy zespół Beckwith-Widemann. Uważa się też, że mechanizm ten może kształtować predyspozycję np. do rozwoju niektórych nowotworów. Nie dysponujemy jeszcze dostatecznie dużą wiedzą i danymi na temat wpływu stosowanych technik ART na częstość występowania wspomnianych chorób. Jednak dotychczasowe doniesienia sugerujące istnienie takiej korelacji wskazują z jednej strony na konieczność prowadzenia dalszych badań nad tym zagadnieniem, z drugiej zaś na potrzebę informowania pacjentów poddających się zabiegom ART o zwiększonym (w świetle aktualnych danych o 12 do 17 razy) ryzyku wystąpienia u potomstwa tych, niezwykle rzadko występujących w populacji ogólnej, chorób¹⁵.

Brak jest danych uzasadniających istnienie różnic w częstości występowania zaburzeń neurorozwojowych między dziećmi urodzonymi z ART a urodzonymi z ciążą spontanicznych. Stwierdzone w grupie dzieci z ART nieprawidłowości tego typu są wynikiem zaburzeń wewnątrzmacicznych lub okołoporodowych będących skutkiem ciąży mnogiej, porodu przedwczesnego lub małej masy urodzeniowej. Wielu lekarzy zajmujących się zagadnieniem wpływu ART na kolejne okresy rozwoju ontogenetycznego (z okresem prokreacji i dorosłości włącznie) podkreśla ogrom trudności w prowadzeniu tego typu badań. Jedną, lecz bardzo istotną, z przyczyn tych trudności jest postawa rodziców dziecka wyrażająca się silną skłonnością do zachowania w tajemnicy, nawet przed najbliższą rodziną, sposobu poradzenia sobie z własną bezpłodnością. Także w sytuacji wystąpienia u dziecka określonych problemów zdrowotnych. To świadczy też o tym, jak delikatną a zarazem dramatyczną sferą życia tych rodzin jest omawiana problematyka. Z kolei wyciąganie wniosków

i uogólnień na podstawie zazwyczaj jednostkowych ocen zdrowia i rozwoju dzieci urodzonych dzięki ART a będących pacjentami poradni specjalistycznych jest nieuzasadniona. Jest bowiem pozbawiona kryteriów elementarnej obiektywizacji.

Uwagi końcowe

W ocenie zdrowia, rozwoju a także dalszych losów dzieci urodzonych z ciąży zaistniałych dzięki metodom wspomaganego rozrodu nie można zapominać, że wiele z omawianych problemów może mieć swe źródło w samych przyczynach bezpłodności¹⁶. Sama technika nie jest terapią bezpłodności, jak się niekiedy sądzi. Dzięki niej „omija się” jedynie przyczynę blokującą płodność współmałżonków. Niekiedy więc dzięki ART przyczyny bezpłodności „przenosi się” na następne pokolenia¹⁷. Tak się dzieje na przykład w niektórych przypadkach niepłodności męskiej spowodowanej mutacjami w genie CFTR (odpowiedzialnymi także za mukowiscydozę – poważną chorobę genetyczną) lub mikrodelecją chromosomu Y. Sprawa jest o tyle ważna, że blisko 70% genetycznych przyczyn bezpłodności ma swe źródło w zaburzeniach gametogenezy u mężczyzny¹⁸. Małżeństwa takie powinny bezwzględnie uzyskać kompetentną poradę genetyczną¹⁹.

W odniesieniu do rodzin ryzyka genetycznego a więc rodzin ponoszących wysokie ryzyko przekazania potomstwu określonej nieprawidłowości genetycznej (mutacji genowej lub chromosomalnej) przejawiającej się klinicznie ciężką chorobą wrodzoną, oferowana jest przez coraz większą liczbę ośrodków, diagnostyka preimplantacyjna. Jej celem jest wykluczenie obecności w komórkach embrionalnych wspomnianego defektu. Procedura ta, stanowi kolejny przykład odrębnego i niełatwego w wymiarze zarówno medycznym, genetycznym jak i etycznym problemu, który pozostaje w ścisłym związku z wprowadzeniem i rozwojem metod wspomaganego rozrodu²⁰.

Sprawą wymagającą zasygnalizowania jest dość powszechne i stosunkowo łatwe, bo intratne finansowo, oferowanie metod wspomaganego rozrodu wszystkim parom małżeńskim z problemem bezpłodności, także tym, u których nie przeprowadzono właściwej i pełnej diagnostyki przyczyn niepłodności. Nie są sporadycznymi przypadki (cytowane nawet w codziennej prasie) urodzenia dziecka z ciąży spontanicznej po wcześniejszych urodzeniach dzieci z ciąży wspomaganym ART. W takich sytuacjach pojawia się zasadny problem o etycznym, nie tylko finansowym, wymiarze. Dotyczy on narażenia na niepotrzebne ryzyko niekorzystnych skutków metod wspomaganego rozrodu par małżeńskich poddających się tej procedurze w sytuacji, gdy nie są one rzeczywiście niepłodne a tylko niedodiagnozowane lub pozbawione właściwego leczenia.

Gwałtowny rozwój i popularność metod ART ma swe źródło nie tylko we wzrastającej na przestrzeni lat liczbie bezpłodnych małżeństw. Agresywny marketing ośrodków, głównie pozaakademickich, oferujących tę formę korekcji niepłodności kierowany bezpośrednio do zainteresowanych zapewnia często istotną redukcję niemałych przecież kosztów procedury. Osiągana jest ona w wielu krajach poprzez różne i atrakcyjne programy finansowania. Obserwowany na przestrzeni 3 lat blisko 40% wzrost liczby tego typu klinik w USA dobrze charakteryzuje problem.

Innowacyjność współczesnej medycyny wprowadza wiele problemów, pytań i kontrowersji natury etycznej. Wiele z nich znalazło odzwierciedlenie i próbę unormowania we wspomnianej na wstępie Konwencji Bioetycznej Rady Europy, jak też Protokołach Dodatkowych poświęconych zagadnieniom szczegółowym, takim jak m.in. badania naukowe czy testy genetyczne²¹. Tak więc metody wspomaganego rozrodu stanowią jeden z wielu problemów zasługujących, zgodnie z zaleceniami Konwencji, nie tylko na debatę publiczną lecz także odpowiednie, lokalne uregulowania prawne. Uwzględniać one muszą zarówno funkcjonujące w społeczeństwie główne systemy wartości jak też stan współczesnej wiedzy biologicznej i medycznej. Tej wiedzy nie można też odmawiać rodzinom zainteresowanym skorzystaniem z metod wspomaganego rozrodu.

Niezależnie od refleksji etyczno-moralnej jaka powinna towarzyszyć wszystkim ważnym decyzjom człowieka, a problemy prokreacji do takich należą, rodziny zainteresowane ART mają prawo do uzyskania pełnej informacji nie tylko o wskazaniach i istocie proponowanej im procedury lecz także o ryzyku jakie jest z nią związane²². Zasada *primum non nocere* obowiązuje w takich przypadkach zarówno lekarzy jak i potencjalnych rodziców a odpowiedzialność moralna dotyczy osób po obu stronach lekarskiego biurka. Myślę, że przekazanie tej wiedzy powinno być treścią, kompetentnej i zagwarantowanej formalnie porady, poprzedzającej poddanie się procedurze, a także udokumentowane deklaracją świadomej zgody pacjentów. Takie są też zalecenia wynikające z treści Konwencji Bioetycznej Rady Europy.

Tadeusz Mazurczak, lekarz, genetyk kliniczny i pediatra, profesor nauk medycznych, kierownik Zakładu Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka, wykładowca Akademii Pedagogiki Specjalnej; członek licznych towarzystw naukowych (m.in. Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Genetycznego, Europejskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Światowego Konsorcjum Badań nad Mukowiscydozą), prezes Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz ekspert Komisji Bioetyki Rady Europy, autor ok. 150 prac naukowych

Przypisy:

- ¹ Por. T. Mazurczak [red.], *Zastosowanie biologii w medycynie a godność osoby ludzkiej. Aspekty etyczne i prawne*, PWN, Warszawa 2003
- ² A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction*, "Lancet" 2007, 370; 350-59, V.C. Wright, J. Chang, G. Jeng, M. Macaluso, *Assisted reproductive technology surveillance – United States*, "MMWR Surveill Summ." 2008; 57(5); 1-23.
- ³ V.M. Allen, R.D. Wilson, A. Cheung, *Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology*, "J. Obstet. Gynaecol. Can." 2006; 28(3): 220-50; A.N. Andersen, V. Goossens, A.P. Ferraretti i wsp., *Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE*, "Hum. Reprod." 2008; 23; 4; 756-771; F. Belva, S. Henriët, E. Van den Abbeel, M. Camus i wsp., *Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles*, "Hum. Reprod." 2008, 23(10): 2227-38; A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction...*, V.C. Wright, J. Chang, G. Jeng, M. Macaluso *Assisted reproductive...*
- ⁴ N. Andersen, V. Goossens, A.P. Ferraretti i wsp., *Assisted reproductive technology in Europe...*; J-C Arce, A.N. Anderson, J. Colins, *Resolving methodological and clinical issues in the design of efficacy trials in assisted reproductive technologies; a mini-review*, "Hum. Reprod." 2005, 20 (7); 1757-1771; A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction...*
- ⁵ V.M. Allen, R.D. Wilson, A. Cheung, *Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology...*; A.A. Mitchell, *Infertility treatment – more risks and challenges (editorials)*, "N. Engl. J. Med." 2002, 346 (10): 769-770; A. Pinborg, A. Loft, L. Schmidt, J. Langhoff_Roos, A.N. Andersen *Maternal risk and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization*, "Acta Obstet. Gynecol. Scand." 2004; 83(1): 75-84; A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction...*; V.C. Wright, J. Chang, G. Jeng, M. Macaluso *Assisted reproductive...*
- ⁶ R. Klemetti, T. Sevón, M. Gissler, E. Hemminki, *Health of children born as a result of in vitro fertilization*, 2006; 118; 5: 1819-1827; A. Pinborg, A. Loft, A.N. Andersen, *National outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy*. "Acta Obstet. Gynecol. Scand." 2004; 83(11) 1071-8; V.C. Wright, J. Chang, G. Jeng, M. Macaluso, *Assisted reproductive...*
- ⁷ A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction...*
- ⁸ D. Bettio, A. Venci, P. E. Levi Setti, *Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures*, "Placenta" 2008, 29 suppl. B; 126-8
- ⁹ A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction...*
- ¹⁰ L.A. Schieve, S.F. Meikle, C. Ferre, H.B. Peterson, G. Jeng, L.S. Wilcox, *Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology*, "N. Engl. J. Med." 2002: 346 (10): 731
- ¹¹ A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction...*
- ¹² V.M. Allen, R.D. Wilson, A. Cheung, *Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology...*; C. Bower, M. Hansen, *Assisted reproductive technologies and birth outcomes: overview of recent systematic reviews*, "Reproduction, Fertility and Development", 2005, 17; 329-333; P. Meriob, O. Sapir, J. Sulkes, B. Fish, *The prevalence of major congenital malformations during two periods of time – 1986-1994 and 1995 – 2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology*, "Eur. J. Med. Genet.", 2005, 48 (1): 5-11; A. Pinborg, A. Loft, L. Schmidt, J. Langhoff_Roos, A.N. Andersen, *Maternal risk and...*

- ¹³ M. Hansen, C. Bower, E. Milwe, N. Klerk, J.J. Kurinczuk, *Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review*, “Hum. Reprod.” 2005, 20(2); 328-338; M. Hansen, J.J. Kurinczuk, C. Bower, S. Webb, *The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization*, “N. Engl. J. Med.”; 2002, 343; 10; 725-730
- ¹⁴ R. Klemetti, T. Sevón, M. Gissler, E. Hemminki, *Health of children born as a result of in vitro fertilization*, 2006; 118; 5: 1819-1827; P. Meriob, O. Sapiro, J. Sulkes, B. Fish, *The prevalence of major congenital...; A.A. Mitchell, Infertility treatment – more risks...; A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, Outcome of assisted reproduction...*
- ¹⁵ E.L. Niemitz, A.P. Feinberg, *Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation*, “Am. J. Hum. Genet.” 2004, 74: 599-609.; Z. Pandian, S. Bhattacharya, L. Vale, A. Templeton, *In vitro fertilization for unexplained subfertility*, “Cochrane Database Syst. Rev.” 2002, 18(2): CD003357.; O. Lidegaard, A. Pinborg, A.N. Andersen, *Imprinting disorders after assisted reproductive technologies*, “Curr. Opin. Obstet. Gynecol.” 2006; 18(3): 293-6.; A.G. Sutcliffe, C.J. Peters, S. Bowdin, K. Temple i wsp., *Assisted reproductive therapies and imprinting disorders – a preliminary British Survey*, “Hum. Reprod.” 2006, 21(4): 1009-1011; L. Wilkins-Hong, *Assisted reproductive technology, congenital malformation and epigenetic disease*, “Clin. Obstet. Gynecol.” 2008; 51(1): 96-105.; A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction...*
- ¹⁶ Z. Pandian, S. Bhattacharya, L. Vale, A. Templeton, *In vitro fertilization...*
- ¹⁷ C. Feng., L.O. Wang, M.Y. Dong, H.F. Huang, *Assisted reproductive technology may increase clinical mutation detection in male offspring*, “Fertil Steril.” 2008; 90(1); 92-6 F. L. Moore, R. A. Reijo-Pera, *Male sperm motility dictated by mother's mtDNA*, “Am. J. Hum. Genet.” 2000; 67: 543-548.
- ¹⁸ C. Żekanowski, *Genetyczne przyczyny niepłodności męskiej*, w: „Wszechświat” 2000, t. 101, 100-104.
- ¹⁹ C. Bower, M. Hansen, *Assisted reproductive technologies and birth outcomes...*
- ²⁰ C.J. Gruber, M. Hengestschläger, H. Leopold, I.M. Gruber, K. Ferlitsch, J. C. Huber, *Genetic factors in assisted reproduction*, “Wien. Klin. Wochenschr”, 2003; 115 (23); 805-11; S. Soini, D. Ibarreta, V. Anastasiadon, S. Aymé, S. Braga i wsp., *The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues.*, “Europ. J. Hum. Genet.” 2006, 14: 588-645; A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction...*
- ²¹ Por. T. Mazurczak [red.], *Zastosowanie biologii w medycynie...*
- ²² C. Bower, M. Hansen, *Assisted reproductive technologies and birth outcomes...; V.M. Allen, R.D. Wilson, A. Cheung, Pregnancy outcomes after assisted...; A.G. Sutcliffe, M. Ludwig, Outcome of assisted reproduction...*