

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.07

Для листування:

м. Київ, вул. Жмеринська 226, 03170,
медична лабораторія CSD
Е-пошта: o.sulaieva@csd.com.ua

Стаття надійшла: 16.12.2020

Прийнята до друку: 04.04.2021

Опублікована онлайн: 29.06.2021



© Оксана Сулаєва, 2021

ORCID IDs

Oksana Sulaieva,
<https://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

Конфлікт інтересів: Автор декларує,
що немає конфлікту інтересів.

Фінансування: Автор декларує відсутність фінансування у підготовці даної статті.

Дозвіл біоетики. Для цього огляду не потрібний.

Медичні аспекти сурогатного материнства

Оксана Сулаєва^{1, 2}

¹ Медична лабораторія CSD, м. Київ, Україна

² Школа біоетики LUC-UCU, Український католицький університет, м. Львів, Україна

Сурогатне материнство пов'язане з комплексом чинників, які підвищують материнські та перинатальні ризики. Застосування технологій екстракорпорального запліднення і трансферу ембріонів визначає вищу частоту багатоплідної вагітності та як наслідок — зростання частоти кесаревого розтину, передчасних пологів, низької маси тіла новонароджених та інше при сурогатному материнстві. Генетичні розбіжності та імуногенетичні зрушення підвищують ризик пре-еклампсії, патології плаценти, переривання вагітності, затримки внутрішньоутробного розвитку. Зрушення гормонального балансу та дія несприятливих чинників під час сурогатної вагітності через епігенетичні механізми можуть ініціювати пренатальне репрограмування морфогенезу, впливаючи на формування органів і системи дитини та її схильність до розвитку захворювань. Психологічні чинники та емоційний зв'язок з плодом асоційовані зі зростанням рівнів гормонів стрес-реалізуючих систем, що впливають на формування нейрогуморальних систем плоду та можуть модулювати його психічний розвиток.

Ключові слова: сурогатне материнство, вагітність, медичні ускладнення, перинатальні ризики.

Medical aspects of surrogate motherhood

Oksana Sulaieva^{1,2}

¹ *Medical Laboratory CSD, Kyiv, Ukraine*

² *Ukrainian Catholic University, Lviv, Ukraine*

Surrogacy is associated with a wide range of factors that increase maternal and perinatal risks. The use of in vitro fertilization and embryo transfer technologies determines the higher frequency of multiple pregnancies which enhances the risk of cesarean section, premature birth, the low body weight of newborns, etc. in case of surrogacy. Genetic differences and immunogenetic reactions increase the risk of pre-eclampsia, placental pathology, miscarriage, intrauterine growth retardation. Hormonal disbalance under the effect of adverse factors during surrogate pregnancy may initiate prenatal reprogramming of morphogenesis through epigenetic mechanisms. This can affect the organogenesis and predispose to susceptibility to various diseases. Psychological factors and emotional link between a surrogate mother and fetus are associated with increased levels of stress-releasing system hormones, which affect the formation of neurohumoral systems of the fetus and can modulate its mental development.

Keywords: surrogacy, pregnancy, medical complications, perinatal risks.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.07

For correspondence:

м. Київ, вул. Жмеринська 22б, 03170,
медична лабораторія CSD
E-mail: o.sulaieva@csd.com.ua

Received: Dec, 12, 2020

Accepted: Apr, 4, 2021

Published online: Jun, 29, 2021



© Oksana Sulaieva, 2021

ORCID IDs

Oksana Sulaieva,
<https://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

Disclosures. The author declared no conflict of interest

Compliance with ethical guidelines

This article is based on previously conducted studies and does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Conflict of interest None.

Funding. This review did not require funding.

Завдяки впровадженню новітніх допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), та екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) сурогатне материнство стали звичайними термінами сьогодення. Сурогатне материнство було визначено як договір, при якому жінка (гестаційний носій / сурогат) виношує дитину для іншої пари, здебільшого безплідної, яку називають передбачуваними батьками [1]. Такий договір може здійснюватися на альтруїстичних засадах або на комерційній основі. Другий варіант передбачає виплату сурогатній матері гонорару понад необхідних медичних витрат. Тоді як у багатьох розвинених країнах комерційне сурогатне материнство заборонене, багатомільярдний бізнес трансграничного репродуктивного туризму, і в тому числі міжнародного сурогатного материнства, процвітає у країнах, що розвиваються [2]. На сьогодні Україна, поруч з Росією, Тайландом, Непалом, Грузією та Мексикою, є однією з небагатьох країн світу, де сурогатне материнство є легальним та дешевим [3], і незважаючи на пандемію, значна кількість українських жінок стали сурогатними матерями на запит безплідних закордонних пар.

Фахівці різних галузей по-різному ставляться до комерційного сурогатного материнства. У багатьох країнах юридично дозволеним є лише альтруїстична форма сурогатного материнства. Проте, окрім суто правових та етичних питань, є вагомі медико-психологічні аспекти, асоційовані з сурогатним материнством. Чи знають жінки, які обрали для себе долю гестаційного сурогата, яку ціну вони платять за той гонорар, який отримують? У статті аналізуємо медичні та психологічні аспекти, про які мають знати учасники угоди про сурогатне материнство.

Вагітність — це період складних біопсихологічних трансформацій, що включають фізичні, фізіологічні та психологічні зміни. Під час вагітності змін зазнають не тільки матка та інші органи жіночої статеві системи, а й внутрішні органи, нейроендокринна система жінки, метаболічні процеси та імунітет [4]. Не таємниця, що сурогатне материнство супроводжується низкою медичних і психологічних ризиків, які неминуче спричиняють стрес. Передусім це пов'язане з тим, що цикл

сурогатного материнства, незалежно від причин безпліддя у генетичних батьків, передбачає застосування процедур ЕКЗ, включаючи суперовуляцію в генетичної матері, відбір ооцитів, запліднення *in vitro*, культивування, відбір і перенесення ембріонів. Той факт, що ембріони для сурогатного материнства створені в умовах ЕКЗ, формує, з одного боку, можливість подальших маніпуляцій, включаючи передімплантаційне генетичне тестування (скринінг) [1], а з іншого — передбачає невід'ємність подальшого кроку — трансфер ембріонів у тіло гестаційного носія. Для поліпшення рецептивності ендометрію сурогатної матері, вводяться значні дози естрогенів та прогестерону. Крім того, варто зауважити, що переносять далеко не всі ембріони, частина з них може бути підданою криоконсервації, інші знищуються.

На жаль, далеко не завжди трансфер ембріонів є успішним. У 2003 р. вагітність досягалася лише у 40 % трансферів ембріонів і лише в 60 % випадків сурогатна вагітність завершувалася вдалими пологамі [5]. Проте з часом завдяки прогресу у ДРТ статистика значно покращилася. Сьогодні за даними вебсайтів та маркетингових матеріалів IVF (від англ.: *in vitro fertilizatio*) клінік у США, показник успішності сурогатного материнства сягає близько 75 %, і за умов підтвердженої вагітності, вірогідність здорових пологів досягає 95 %. Аналогічні дані демонструють сайти українських клінік, залучених у бізнес сурогатного материнства. Проте вони не завжди анонсують, скільки переносів ембріонів було виконано задля успішної вагітності.

За даними звіту Товариства допоміжних репродуктивних технологій за 2008 р., із 2502 циклів гестаційного сурогатного материнства, реалізованого у зареєстрованих ЕКЗ клініках, лише 39,45 % циклів були успішними, що призвело до 987 пологів з народженням 1395 дітей від гестаційних сурогатних матерів [6]. Дані 2013 р. щодо клінік США свідчать, що з зареєстрованих циклів для гестаційних носіїв, 46 % зазнали невдачі [7]. Звичайно, далеко не всі трансфери ембріонів є вдалими і призводять до вагітності гестаційного сурогату. Проте вдала імплантація не означає успішну вагітність. В розвинених країнах, наприклад в Кана-

With the introduction of state-of-the-art assisted reproductive technologies (ART), today, in vitro fertilization (IVF) and surrogacy have become commonplace. Surrogacy is defined as a contract under which a woman (gestational carrier/surrogate) gives birth to a child for another couple, usually infertile, who are also called intended parents [1]. Such a contract can be concluded based on altruistic or commercial grounds. The latter option involves payment to the surrogate mother of the reward exceeding necessary medical expenses. While commercial surrogacy is banned in many developed countries, the multibillion-dollar business of cross-border reproductive care, including international surrogacy, is thriving in developing countries [2]. Today, Ukraine, along with Russia, Thailand, Nepal, Georgia, and Mexico, is one of the few world countries where surrogacy is legal and cheap [3]. Despite the pandemic, many Ukrainian women have become surrogate mothers for infertile foreign couples.

Specialists in various fields have different attitudes to commercial surrogacy. In many countries, legally permissible is only altruistic surrogacy. However, in addition to purely legal and ethical issues, there are also some essential medical and psychological aspects associated with surrogacy. Do women who have chosen the fate of a gestational surrogate know the price they pay for the reward received by them? This article covers medical and psychological aspects that parties to the Surrogacy contract should be aware of.

Pregnancy is a period of complex biopsychological transformations that include physical, physiological, and psychological changes. During pregnancy, not only the uterus and other organs of the female reproductive system change, but also internal organs, the woman's neuroendocrine system, metabolic processes, and immunity [4]. It is no secret that surrogacy is accompanied by a series of medical and psychological risks which inevitably cause stress. This is primarily associated with the fact that the surrogacy cycle, regardless of the cause of genetic parents' infertility, involves the use of IVF procedures, including superovulation of the genetic mother, oocyte selection, in vitro fertilization, embryo culture, selection, and transfer. The fact that embry-

os for surrogacy are created in the conditions of IVF, on the one hand, forms the possibility of further manipulation, including pre-implantation genetic testing (screening) [1], and on the other — implies the inevitability of the next step — embryo transfer into the body of the gestational carrier. To improve the surrogate mother's endometrial receptivity, significant doses of estrogen and progesterone are administered. Also, it should be noted that far from all embryos are usually transferred while some of them can be cryopreserved and others destroyed.

Unfortunately, embryo transfer is not always successful. In 2003, only 40% of embryo transfers resulted in pregnancies, and only in 60% of cases, a surrogate pregnancy ended in a successful delivery [5]. However, over time, the statistics have improved significantly with the enhancement of ART. Today, according to the websites and marketing materials of IVF clinics in the United States, the success rate of surrogacy reaches about 75%, and in the case of confirmed pregnancy, the probability of healthy childbirth reaches 95%. Similar data can be seen on the websites of Ukrainian clinics involved in the business of surrogacy. However, they sometimes fail to announce the number of embryo transfers required for a successful pregnancy.

According to the 2008 report of the Society for Assisted Reproductive Technology, out of 2,502 cycles of gestational surrogacy performed in registered IVF (від англ.: *in vitro fertilizatio*) clinics, only 39.45% of cycles were successful, leading to 987 childbirths with 1,395 children born from gestational surrogates [6]. 2013 data of US clinics show that 46% of registered cycles for gestational carriers failed [7]. Obviously, not all embryo transfers are successful and lead to a gestational surrogate's pregnancy.

Yet successful implantation does not mean successful pregnancy. In developed countries, like Canada, the incidence of clinical pregnancy (reaching 20 weeks or more) in surrogacy is 73-75% [8, 9], while in a quarter of cases, the pregnancy ends in miscarriage. The statistics in developing countries is less optimistic. According to the Mexican IVF clinic, only 30 (22.2%) out of 135 cycles were successful.

ді частота клінічної вагітності (що досягла 20 тижнів і більше) при сурогатному материнстві становить 73–75 % [8; 9], тоді як у чверті випадків вагітність завершується перериванням. Менш оптимістичною є статистика в країнах, що розвиваються. За даними IVF клініки в Мексиці, зі 135 циклів тільки 30 (22,2 %) були успішними. При цьому відсоток успішних вагітностей, що звершилися пологам, становив 33,3 %, причому в 24 % випадків народилися близнюки [10].

Справді, сурогатне материнство асоційоване з високою частотою багатоплідної вагітності [10]. За даними мета-аналізу, в якому було охоплено 55 публікацій, частота багатоплідних вагітностей при сурогатному материнстві коливалася від 2,6 % до 75 % залежно від країни та дизайну дослідження та об'єму виборки даних [11]. Повертаючись до канадського дослідження, двоплідна вагітність серед гестаційних сурогатів була зареєстрована у 28,6 % випадках, а в 0,02 % випадках — народилася трійня [9].

Чому сурогатне материнство частіше асоційоване з багатоплідною вагітністю? Відповідь проста — для підвищення вірогідності успішної імплантації та настання вагітності виконується трансфер кількох ембріонів. Не так давно Американське товариство репродуктивної медицини (ASRM) та Європейське товариство репродукції людини та ембріології запровадили рекомендації щодо перенесення одиночних ембріонів, проте сьогодні лише 15–20 % клінік дотримуються норм одиночного перенесення ембріонів [12].

Через значну вірогідність багатоплідної вагітності, сурогатне материнство асоційоване з високою частотою народження через кесарів розтин. Наприклад, за даними [9] частота вагінальних пологів у гестаційних сурогатів складала 76,7 %, тоді як кесарів розтин виконували у 23,3 %. Це значно вищий показник, ніж передбачений ВООЗ поріг — 10–15 %, хоча частота народження через кесарів розтин варіює залежно від країн та навіть від лікарень. Не дивлячись на те, що технічно кесарів розтин видається простою операцією, він асоційований з ризиком ускладнень, частота яких коливається від 3,3 % до 54,4 %, за даними різних авторів, залежно від соціоекономічного

рівня країни, де проводилося дослідження, та асоційованих чинників, і включає кровотечі, ураження суміжних органів, інфекційні ускладнення, гістеректомію та навіть летальний результат [13; 14].

За даними досліджень, ускладнення вагітності при гестаційному сурогатному материнстві трапляються у 9,8 % випадків [9]. Попри те, що надані показники здаються невисокими у зіставленні з природною вагітністю, такі порівняння не є коректними. Адже для сурогатного материнства добирають тільки молодих і здорових жінок, з успішним репродуктивним досвідом. Справді, кандидатки у сурогатні матері мають бути віком від 21 до 35 років, без шкідливих звичок, з історією народження здорової дитини та перевіреним станом здоров'я. Серед них немає жінок з хронічними захворюваннями нирок, печінки, репродуктивної системи, так само, як і хворих на діабет чи інші ендокринні захворювання, при яких найчастіше розвиваються ускладнення під час вагітності та після пологів.

Серед ускладнень перебігу вагітності в сурогатних матерів, як і при вагітності з донорськими яйцеклітинами, превалюють гіпертензія та розвиток прееклампсії. Окрім цього, численні дослідження підтвердили, що у порівнянні зі звичайним (аутологічним ЕКЗ) обидва стани — сурогатне материнство і вагітність при використанні донорських яйцеклітин супроводжуються значно вищою частотою плацентарної патології, а також іншими ускладненнями, включаючи затримку внутрішньоутробного розвитку, недоношеність та вродженні вади розвитку [15]. Крім того, автори зазначають досить високий ризик післяпологових ускладнень, як-от внутрішньопологова або післяпологова гістеректомія, інсульт та сліпота [16].

Попередні медичні та акушерські історії потенційних носіїв гестації мають бути ретельно вивчені, а кандидати мають бути ретельно проінформовані щодо потенційних ризиків, пов'язаних із процедурою.

Важливо, що ці ускладнення розвиваються на тлі локальних та системних імунологічних зрушень. В основі цих ускладнень вагітності при сурогатному материнстві лежать ге-

With this in mind, a share of successful pregnancies that ended in childbirth accounted for 33.3% with the birth of twins in 24% [10].

Indeed, surrogacy is associated with a high incidence of multifetation [10]. Based on a meta-analysis of 55 publications, the incidence of multiple pregnancies in surrogacy ranged from 2.6% to 75.0%, depending on the country, study design and sample size [11]. Turning to the Canadian study, among gestational surrogates, twin pregnancy was registered in 28.6% of cases, while 0.02% of pregnancies resulted in the birth of triplets [9].

Why is surrogacy more often associated with multiple pregnancies? The answer is simple — to increase the likelihood of successful implantation and pregnancy, several embryos are usually transferred. Quite recently, the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and the European Society of Human Reproduction and Embryology have introduced guidelines on single embryo transfer, yet today, only 15 to 20% of clinics follow these single embryo transfer standards [12].

Because of the high probability of multiple pregnancies, surrogacy is associated with a high incidence of childbirth through cesarean section. Thus, according to [9], the incidence of vaginal birth in gestational surrogates was 76.7%, while the cesarean section was performed in 23.3%. These figures are much higher than the WHO threshold of 10-15%, although the incidence of cesarean delivery varies by country and even by the hospital. Although the cesarean section is technically a simple surgery, it is associated with a risk of complications ranging from 3.3% to 54.4%, according to various authors, depending on the socioeconomic level of the country where the study was conducted and associated factors, and includes bleeding, lesions of adjacent organs, infectious complications, hysterectomy and even death [13, 14].

According to the literature, pregnancy complications in gestational surrogacy occur in 9.8% of cases [9]. Though the provided data seem low compared to natural pregnancy, such comparisons are not correct. This is because, for surrogacy, only young and healthy women with successful reproductive experience

are selected. Indeed, candidates for surrogate mothers must be between the ages of 21 and 35, without obsessive habits, with a history of healthy childbirth and a proven state of health. There are no women with chronic diseases of kidneys, liver, reproductive system among them, nor patients with diabetes or other endocrine diseases, that most often cause complications during pregnancy and after childbirth.

Hypertension and pre-eclampsia prevail among complications of pregnancy in surrogate mothers, just like in the pregnancy with donor eggs. Moreover, numerous studies confirmed that compared to conventional (autologous) IVF, both conditions — surrogacy and pregnancy with the use of donor eggs — are accompanied by a significantly higher incidence of placental pathology, as well as other complications, including intrauterine growth retardation, prematurity, and congenital anomalies [15]. In addition, the authors noted a fairly high risk of postpartum complications, such as intrauterine or postpartum hysterectomy, stroke, and blindness [16].

Previous medical and obstetric history of potential gestational carriers should be studied thoroughly, and candidates should be carefully consulted about the potential risks associated with the procedure.

It is essential that these complications are being developed against the background of local and systemic immunological disorders. Genetic factors are at the core of these pregnancy complications in the case of surrogacy. The material of embryos being transferred to the uterus of surrogates is absolutely foreign to women because it contains genomes of intended (genetic) parents. According to the laws of immunity, all exogenous bodies must be eliminated from the organism through the mechanisms of cell-mediated and humoral immunity. Unsurprisingly, the examination of the placenta in allogeneic pregnancy revealed signs of immunological impairment in the form of chorioamnionitis, chronic villitis, chronic histiocytic intervillitis and lymphoplasmacytic deciduitis [17]. During surrogacy, the number of cytotoxic T lymphocytes (CD8) and plasma cells (CD138) increased in the placenta with a decrease in the number of regulatory T cells

нетичні чинники. Матеріал ембріонів, яких переносять у матку сурогатів, є абсолютно чужорідним для жінок, оскільки містить геноми передбачуваних (генетичних) батьків. За законами імунітету все чуже має бути винищено з організму за допомогою механізмів клітино-опосередкованого та гуморального імунітету. Не дивно, що дослідження плаценти при алогенній вагітності виявило ознаки імунного ураження у виді хоріоамніоніту, хронічного віліту, хронічного гістіоцитарного інтервільозиту та лімфолазмоцитарного децидуїту [17]. При цьому в межах плаценти при сурогатному материнстві зростала кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8) та плазмоцитів (CD138) при зменшенні чисельності Т-регуляторних клітин (CD25/CD4/FOXP3), які відповідають за формування імунної толерантності організму матері щодо «чужорідного» біологічного матеріалу плоду. Такі імуногенетичні механізми пояснюють значно нижчий рівень успішної імплантації та значно вищий ризик переривання вагітності (до 49,6 %), передчасних пологів (до 21,6 %) та розвитку ускладнень у сурогатних матерів [19].

Імунозапальне ураження плаценти має вплив не тільки на медичні ризики сурогатної матері, а й на формування плоду. У проспективній експериментальній моделі [19] з трансфером імбредних ембріонів до сурогатних матерів з різними генотипами показано, що генетичні розбіжності між організмом сурогатної матері та плоду та імунокомпетентність матері впливали на фенотип потомства через епігенетичні механізми. Зокрема виявлено вплив генотипу сурогатної матері на масу тіла та розподіл жирової тканини у дорослого потомства. Крім того, генетичні розбіжності спричиняли зрушення імунної відповіді потомства щодо виразності гуморального імунітету та функціональної активності макрофагів, що надалі може позначитися на вразливості організму до різних інфекційних та імуноопосередкованих захворювань. Дослідники також не виключають, що додаткові зрушення імунітету можуть бути спричинені феноменом мікрохімеризму, пов'язаного з трансплацентарним обміном клітинами між організмом сурогатної матері та плоду [20].

Визначені імуногенетичні зміни корелювали з рівнями гормонів сурогатних матерів —

зокрема, з рівнем прогестерону, хоча це не єдиний гормон, що може опосередковувати зв'язок між організмами матері та дитини. Дослідження шведських науковців показали, що склад тіла, розмір та вага немовляти пов'язані з рівнем адипокінів і лептину матері [21], які значною мірою змінюються залежно від типу харчування, метаболізму та фізичної активності. Відомо також, що гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система плоду формується за участю материнських гормонів та стероїд-продукуючої функції плаценти. Надмірний та тривалий стрес, переживання або депресія сурогатної матері негативно впливають не тільки на її організм, а й на формування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі плоду, його стрес-реактивності та імунної системи [4]. Материнський стрес може вплинути на майбутню дитину через секрецію гормонів стресу сурогатної матері (таких як АКТГ, кортикотропін-рилізінг гормон, пролактин та окситоцин) [22]. Підвищений рівень вище зазначених гормонів може спричинити зменшення матково-плацентарного кровотоку, що призводить до затримки внутрішньоутробного росту [23]. Високий рівень гормонів стресу може призводити до переривання вагітності в ранні терміни, передчасних пологів, розвитку прееклампсії та порушення розвитку плоду. Більше того, відповідно до гіпотези Д. Дж. Бейкера [24], материнські фактори, включаючи зміни харчування та стрес, можуть впливати на внутрішньоутробні умови та ризик розвитку певних захворювань у дітей протягом дорослого життя [25]. Доведено зв'язок між впливом несприятливих факторів під час вагітності та підвищенням ризику розвитку патології коронарних судин, серця, гіпертензії, цукрового діабету, метаболічного синдрому через механізми пренатального репрограмування через епігенетичні механізми [26–27]. Вивчення даних механізмів призвело до розуміння важливості періоду вагітності та лактації щодо детермінації здоров'я плода [28]. Крім того, розуміння механізмів пренатального репрограмування стало основою розробки системи втручань, які спрямовані на поліпшення індивідуального здоров'я [29].

З цього ракурсу психоемоційний стан гестаційної сурогатної матері відіграє важли-

(CD25/CD4/FOXP3), which are responsible for the formation of the mother's immune tolerance to «foreign» fetus' biological material. Such immunogenetic mechanisms explain the significantly lower level of successful implantation and considerably higher risk of miscarriages (up to 49.6%), premature birth (up to 21.6%), and the development of complications in surrogate mothers [19].

Immunoinflammatory placental lesions affect not only the medical risks of the surrogate mother but also fetus formation. The prospective experimental model [19] with the transfer of inbred embryos to surrogate mothers with different genotypes showed that genetic differences between the surrogate's body and that of the fetus, as well as the mother's immunocompetence, affected the offspring's phenotype through epigenetic mechanisms. Thus, the influence of the surrogate mother's genotype on body weight and distribution of adipose tissue in adult offspring was revealed. In addition, genetic differences caused a shift in the offspring's immune response in terms of humoral immunity and functional activity of macrophages, which may further affect the body's vulnerability to various infectious and immune-mediated diseases. Researchers do not preclude that additional immune system shifts may be caused by microchimerism associated with transplacental cell exchange between the surrogate mother and the fetus [20].

Identified immunogenetic changes correlated with surrogate's hormone levels, particularly progesterone, although it is not the only hormone that can mediate the relationship between the mother's and the child's bodies. Studies by Swedish researchers showed that a baby's body composition, size and weight are related to the mother's levels of adipokines and leptin [21], which vary widely depending on diet, metabolism, and physical activity. The hypothalamic-pituitary-adrenal system of the fetus is known to be formed under the influence of the mother's hormones and the steroid-producing function of the placenta. Excessive and/or steady stress, anxiety or depression of the surrogate mother adversely affect both body and the formation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the fetus, its stress reactivity and immune system [4]. It is obvious that the mother's stress can affect the unborn child

through stress hormone release in the surrogate mother (such as ACTH, corticotropin-releasing hormone, prolactin, and oxytocin) [22]. Elevated levels of these hormones may cause a decreased uteroplacental blood flow leading to intrauterine growth retardation [23]. High levels of stress hormones may lead to early termination of pregnancy, premature birth, the development of pre-eclampsia and fetal development disorder. Moreover, according to the hypothesis proposed by Barker DJ [24], maternal factors, including changes in diet and stress, may affect intrauterine conditions and the risk of developing certain diseases in children in adulthood [25]. The connection was confirmed between the influence of adverse factors during pregnancy and the increased risk of coronary heart disease, heart disease, hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome through the mechanisms of prenatal reprogramming using epigenetic mechanisms [26, 27]. The study of these mechanisms resulted in the understanding of the importance of pregnancy and lactation in determining the health of the fetus [28]. In addition, understanding of the mechanisms of prenatal reprogramming has become the basis for the development of a system of interventions aimed at improving individual health [29].

From this perspective, the psycho-emotional state of the gestational surrogate mother plays an important role in the formation of the regulatory systems of the fetus. At the same time, psychologists suggest that surrogacy is more often associated with stress. Key emotional issues that cause stress in surrogate mothers include [12]:

- 1) Forced suppression of feelings for the child.
- 2) Fear and anxiety that the child has health issues.
- 3) Relationships with the family, relatives, and genetic parents of the fetus; fear of her husband's reactions in marriage and sexual relations.
- 4) Concerns about financial compensation from genetic parents.
- 5) Doubts about informing her own children about the type of pregnancy.
- 6) Concerns and anxiety related to informing relatives and friends.
- 7) Consequences of surrogacy: complications of pregnancy, hospital stay, cesarean section, the recovery period after childbirth.

ву роль у формуванні регуляторних систем плоду. Водночас, психологи свідчать, що сурогатне материнство більш часто асоційоване зі стресом. До ключових емоційних проблем, що викликають стрес у сурогатних матерів, відносять [12]:

- 1) примусове пригнічення почуттів до дитини;
- 2) страх і занепокоєння з приводу того, що дитина має проблеми зі здоров'ям;
- 3) взаємини з родиною, родичами та генетичними батьками плоду; страх перед реакцією власного чоловіка у шлюбних та сексуальних стосунках;
- 4) переживання щодо фінансових компенсацій з боку генетичних батьків;
- 5) сумніви щодо інформування власних дітей про тип вагітності;
- 6) турботи та занепокоєння щодо повідомлення родичів та друзів;
- 7) наслідки сурогатного материнства: ускладнення вагітності, перебування в лікарні, кесарів розтин, період відновлення після пологів;
- 8) релігійні проблеми залучених у процес сурогатного материнства за відсутності релігійної та соціальної прийнятності [12].

Природно, що близько 20 % сурогатних матерів відчувають депресію; 39 % жінок страждали від почуття провини, сумнівів або відчаю щодо рішення про сурогатне материнство; у 33 % відзначено ризик посттравматичного стресового розладу. При негативних результатах ЕКЗ частота депресії або тривожних розладів та значний стрес зростав до 65 % [11; 29]. Не менш важливим психологічним аспектом сурогатної вагітності є емоційний зв'язок з дитиною під час її внутрішньоутробного розвитку. Під час виношування дитини при звичайній вагітності, з одного боку, змінюється внутрішній досвід та відчуття жінки, з іншого боку, формується прив'язаність до малюка, емоційний зв'язок з дитиною [31]. Ступінь взаємозв'язку та прихильності між матір'ю та плодом значною мірою і впливає на психічне здоров'я немовлят. Недарма пренатальний догляд у багатьох країнах світу включає розвиток навичок прихильності. Чи рівним є цей зв'язок, емоційна залученість та ступінь прихильності до малюка при сурогатному материнстві порівняно зі звичайною вагітністю? На жаль, дослідження свідчать,

що ні. Гестаційні сурогати менше взаємодіяли з плодом, ніж звичайні матері [32–33], і навпаки, частина сурогатних матерів примусово пригнічували почуття до дитини або навіть відчували провину перед власними генетичними дітьми. З іншого боку, за даними десятирічного лонгitudіального дослідження [34] не було виявлено впливу сурогатного материнства на психосоматичний стан дітей, реальні наслідки такого потенційного впливу ще доведеться вивчати.

Наведені дані дозволяють дійти висновків. Отже, сурогатне материнство пов'язане з комплексом чинників, комбінація яких визначає підвищені материнські та перинатальні ризики. До них належать:

- застосування IVF та трансферу ембріонів, які визначають вищу частоту багатоплідної вагітності і, як наслідок, — зростання частоти кесаревого розтину, передчасних пологів, низької маси тіла новонароджених, вищий ризик кровотеч та ін.;
- генетичні розбіжності та відповідні імунногенетичні зрушення, що підвищують ризик прееклампсії, патології плаценти, переривання вагітності, затримки внутрішньоутробного розвитку;
- зрушення гормонального балансу та дія несприятливих чинників під час сурогатної вагітності через епігенетичні механізми, які можуть ініціювати пренатальне репрограмування морфогенезу, впливаючи на формування органів і системи дитини та її схильність до розвитку захворювань;
- психологічні чинники та емоційний зв'язок з плодом, асоційовані зі зростанням рівнів гормонів стресореалізуючих систем, що впливають на формування нейрогуморальних систем плоду та можуть модулювати його психічний розвиток.

Подяка

*Автор висловлює подяку
за консультативну допомогу **Марії Яремі**
(Український католицький університет,
Львів, Україна)*

8) Religious problems of those involved in the process of surrogacy in the absence of religious and social acceptance.

Unsurprisingly, about 20% of surrogate mothers experience depression; 39% of women suffered from feelings of guilt/doubt or despair about the decision to become a surrogate; 33% have a risk of post-traumatic stress disorder. With negative IVF results, the incidence of depression or anxiety disorders and significant stress increased to 65% [11, 29]. Another important psychological aspect of the surrogate pregnancy is the emotional connection with the baby during its prenatal development. During normal pregnancy, a woman's internal experience and feelings change, and attachment to the baby, emotional connection with it is formed [31]. The degree of relationship and attachment between mother and fetus affects the mental health of infants considerably. It is not without reason that prenatal care in many countries around the world involves the development of attachment skills. Is this connection, emotional involvement, and attachment to the baby equal in the case of surrogate motherhood compared to a normal pregnancy? Unfortunately, the research confirms that NO. Gestational surrogates interacted with the fetus less than normal mothers [32, 33], and vice versa, some surrogate mothers were forced to suppress their feelings for the child or even felt guilty before their own genetic children. On the other hand, according to a ten-year longitudinal study [34], no effect was found between surrogacy and the psychosomatic condition of children, hence actual consequences of such potential effect are yet to be studied.

Thus, to sum up, surrogacy is associated with a wide range of factors which when combined increase maternal and perinatal risks. These factors include:

The use of *in vitro fertilization* and embryo transfer determines the higher incidence of multiple pregnancies and thus enhances the risk of cesarean section, premature birth, the low body weight of newborns, higher risk of bleeding, etc.

Genetic differences and relevant immunogenetic reactions that increase the risk of pre-eclampsia, placental pathology, miscarriage, intrauterine growth retardation.

Hormonal disbalance under the effect of adverse factors during surrogate pregnancy may, through epigenetic mechanisms, initiate prenatal reprogramming of morphogenesis by affecting the baby's organ and system formation, its susceptibility to diseases.

Psychological factors and emotional link between a surrogate mother and fetus are associated with increased levels of stress-releasing system hormones, which affect the formation of neurohumoral systems of the fetus and may modulate its mental development.

Acknowledgments

Author thanks Maria Yarema for her great assistance in writing this manuscript (Lviv, Ukraine).

References

1. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Tsioulou P, Rapani A, Anifandis G, Pantou A. et al. Risks in Surrogacy Considering the Embryo: From the Preimplantation to the Gestational and Neonatal Period. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 6287507. DOI: 10.1155/2018/6287507.
2. Deonandan R. Recent trends in reproductive tourism and international surrogacy: ethical considerations and challenges for policy. *Risk Manag Health Policy.* 2015; 8:111-9. DOI: 10.2147/RMHP.S63862.
3. Bettiol C. Surrogate motherhood and exploitation in Ukraine. *Osservatorio Balcani e caucaso transeuropa*, 2020. <https://www.balcanicaucaso.org/eng/Areas/Ukraine/Surrogate-motherhood-and-exploitation-in-Ukraine-203929>
4. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology.* 2019, 2018: 100: 48-57. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.031.
5. Brinsden PR. Gestational surrogacy. *Hum Reprod Update.*, 2003; 9(5):483-91. DOI: 10.1093/humupd/dmg033.
6. Mitra S, Schicktanz S. Failed surrogate conceptions: social and ethical aspects of preconception disruptions during commercial surrogacy in India. *Philos. Ethics Humanit Med.* 2016; 11(1):9. DOI: 10.1186/s13010-016-0040-6.
7. <https://www.sartcorsonline.com/>

8. Adams CA, Anderson LS, Scroop AL, Wood S. Gestational surrogacy enhances implantation rates in egg donation cycles. *Fertility and sterility*, 2003: 135; 80(S3).
9. Dar S, Lazer T, Swanson S, et al. Assisted reproduction involving gestational surrogacy: an analysis of the medical, psychosocial and legal issues: experience from a large surrogacy program. *Hum Reprod*, 2015; 30(2): 345–352. DOI: 10.1093/humrep/deu333.
10. Cabra R, Alduncin A, Cabra JR, Ek LH, Briceño M, Mendoza PB. Gestational surrogacy. Medical, psychological and legal aspects: 9 years of experience in Mexico. *Hum Reprod Open.*, 2018: 2018(1): hox029. DOI: 10.1093/hropen/hox029.
11. Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Loft A, et al. Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families—a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(2): 260–76.
12. Patel NH, Jadeja YD, Bhadarka HK, Patel MN, Patel NH, Sodagar NR. Insight into Different Aspects of Surrogacy Practices. *J Hum Reprod Sci*. 2018; 11(3): 212–218. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_138_17.
13. Quinlan JD, Murphy NJ. Cesarean delivery: counseling issues and complication management. *Am Fam Physician*. 2015, 2015: 91(3): 178–84.
14. Yang XJ, Sun SS. Comparison of maternal and fetal complications in elective and emergency cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2017; 296(3): 503–512. DOI: 10.1007/s00404-017-4445-2.
15. van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW, Claas FH, Schonkeren CM, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010; 16(6): 704–12. DOI: 10.1093/humupd/dmq017.
16. Duffy DA, Nulsen JC, Maier DB, Engmann L, Schmidt D, Benadiva CA. Obstetrical complications in gestational carrier pregnancies. *Fertil Steril*. 2005; 83(3): 749–54. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.08.023.
17. Kogan EA, Rudenko EE, Demura TA, et al. Structural, immunohistochemical and molecular features of placentas and placental sites after in vitro fertilization with donor eggs (surrogate motherhood). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 238: 68–72. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.05.006.
18. Rudenko EE, Kogan EA, Demura TA, Zharkov NV, Trifonova NS, Zhukova EV. et al. Immunomorphological Features of the Placenta in Allogeneic Pregnancy as the Background for the Development of Obstetric Complications. *Pathobiology*. 2020; 87 (4): 232–243. DOI: 10.1159/000506776.
19. Gerlinskaya LA, Litvinova EA, Kontsevaya GV, Feofanova NA, Achasova KM, Anisimova MV. et al. Phenotypic variations in transferred progeny due to genotype of surrogate mother. *Mol Hum Reprod*. 2019 Feb 1;25(2):88–99. DOI: 10.1093/molehr/gay052.
20. Marleau AM, Greenwood JD, Wei Q, Singh B, Croy BA. Chimerism of murine fetal bone marrow by maternal cells occurs in late gestation and persists into adulthood. *Lab Invest.*, 2003; 83(5):673–81. DOI: 10.1097/01.lab.0000067500.85003.32.
21. Andersson-Hall UK, Pivodic A, de Maré HK, Svedin PJ, Mallard CE, Albertsson-Wikland KG. et al. Infant body composition relationship to maternal adipokines and fat mass: the PONCH study. *Pediatr Res*. 2020 Sep 14. DOI: 10.1038/s41390-020-01115-9.
22. Miranda A, Sousa N. Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development. *Brain Behav*, 2018; 8 (2): e00920. DOI: 10.1002/brb3.920.
23. Wen L, Li R, Wang J, Yi J. The reproductive stress hypothesis. *Reproduction.*, 2019; 158 (6): R209–R218. DOI: 10.1530/REP-18-0592.
24. Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health.*, 2004; 58(2): 114–115. DOI: 10.1136/jech.58.2.114.
25. Teulings NEWD, Garrud TAC, Niu Y, Skeffington KL, Beck C, Itani N, Conlon FG, Botting KJ, et al. Isolating adverse effects of glucocorticoids on the embryonic cardiovascular system. *FASEB J*. 2020; 34(7): 9664–9677. DOI: 10.1096/fj.202000697R.
26. Lock MC, Botting KJ, Tellam RL, Brooks D, Morrison JL. Adverse Intrauterine Environment and Cardiac miRNA Expression. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (12): 2628. DOI: 10.3390/ijms18122628.
27. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal Origins of Mental Health: The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2017; 174 (4): 319–328. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16020138.
28. Rodríguez-González GL, Castro-Rodríguez DC, Zambrano E. Pregnancy and Lactation: A Window of Opportunity to Improve Individual Health. *Methods Mol Biol*. 2018; 1735: 115–144. DOI: 10.1007/978-1-4939-7614-0_7.
29. Castro-Rodríguez DC, Rodríguez-González GL, Menjivar M, Zambrano E. Maternal interventions to prevent adverse fetal programming outcomes due to maternal malnutrition: Evidence in animal models. *Placenta*. 2020 Dec; 102: 49–54. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.04.002. Epub 2020 Apr 21. PMID: 33218579.
30. Ahmari TH, Tashi S, Mehran N, Eskandari N, Dadkhah TT. Emotional experiences in surrogate mothers: A qualitative study. *Iran J Reprod Med*. 2014; 12 (7): 471–480.

31. Lamba N, Jadva V, Kadam K, Golombok S. The psychological well-being and prenatal bonding of gestational surrogates. *Hum Reprod.* 2018; 33(4): 646–653. DOI: 10.1093/humrep/dey048.
32. Akbarzadeh M, Dokuhaki A, Joker A, Pishva N, Zare N. Teaching attachment behaviors to pregnant women: a randomized controlled trial of effects on infant mental health from birth to the age of three months. *Ann Saudi Med.* 2016; 36(3): 175-83. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.175.
33. Patel A, Kumar P, Sharma PSVN. Patel A, Kumar P, Sharma PSVN. «The Miracle Mothers and Marvelous Babies»: Psychosocial Aspects of Surrogacy — A Narrative Review. *Hum. Reprod. Sci.*, 2020: 13(2): 89–99. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_33_20.
34. Jadva V, Imrie S, Golombok S. Surrogate mothers 10 years on: a longitudinal study of psychological well-being and relationships with the parents and child. *Hum Reprod.* 2015; 30 (2): 373–379. DOI: 10.1093/humrep/deu339.