

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, А.А. Баранов¹, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Г.А. Каркашадзе¹, Е.С. Дедюкина⁴, Е.Н. Серебрякова⁵, Т.А. Константиныди¹, Т.Ю. Гогберашвили¹, А.И. Молодченков^{6, 7}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва, Российская Федерация

⁴ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

⁶ ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Российская Федерация

⁷ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

Отдаленное развитие и здоровье детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-неонатолог высшей квалификационной категории ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1. тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила: 14.03.2022, принята к печати: 16.04.2022

Демографическая ситуация в России требует расширения мер по борьбе с бесплодием, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Представлен анализ связей ВРТ с особенностями здоровья и отдаленного развития «детей из пробирки». Показан высокий риск дизонтогений после экстракорпорального оплодотворения / интрацитоплазматического введения сперматозоидов, обусловленный эпигенетическими нарушениями, в том числе нарушениями метилирования ДНК. Для полноценного развития всех детей, в т.ч. зачатых с помощью ВРТ, имеют важное значение условия жизни, воспитания и медицинского сопровождения. Представлены связи отдаленного когнитивного развития «детей из пробирки» с особенностями воспитания в семье.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, демография, когнитивное развитие, метилирование ДНК, семья

Для цитирования: Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Эфендиева К.Е., Каркашадзе Г.А., Дедюкина Е.С., Серебрякова Е.Н., Константиныди Т.А., Гогберашвили Т.Ю., Молодченков А.И. Отдаленное развитие и здоровье детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(2):72–82. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2404>

Начало сего полагаю самым главным делом: сохранением и размножением Российского народа, в чем состоит величество, могущество и богатство всего государства, а не в обширности, тщетной без обитателей.

М.В. Ломоносов
(из письма графу И.И. Шувалову,
1 ноября 1761 г.)

ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ

Демографическая ситуация в современной России близка к критической. По мнению некоторых демографов, она уже «переступила» критический порог, так как после 2015 г. рождаемость начала катастрофически сокращаться, а смертность — расти, особенно в последние два года на фоне и частично вследствие пандемии [1]. Естественная убыль населения (превышение количества умерших над количеством рожденных) в 2021 г. составила 1,05 млн человек; родилось за этот год 1 402 834 ребенка, что на 2,3% меньше, чем в пре-

дыдущем году, и является минимумом с 2002 г. [1, 2]. По мнению специалистов [1, 3], в настоящее время мы переживаем повторную демографическую тенденцию сокращения населения России (т.н. второй «русский крест» после аналогичной ситуации в 90-е гг. прошлого века) на фоне неуклонного снижения рождаемости. Особый трагизм ситуации придает и увеличение за последний год показателя младенческой смертности, хотя в предыдущие годы этот показатель имел тенденцию к снижению [1, 2].

В последние годы усилился феномен «отсроченного» материнства и отцовства (возраст родителей при рождении первенца увеличивается с каждым годом), при этом в позднем репродуктивном возрасте (35–37 лет для женщин и 40–45 лет для мужчин) ухудшается качество гамет, что приводит к бесплодию и прерыванию беременностей на ранних сроках [3]. Установлено, что «позднее» родительство ассоциировано с высоким риском развития у потомства нервно-психических расстройств (болезнь Альцгеймера, аутизм, шизофрения) и онкологических заболеваний [4–6]. Падение рождае-

мости обусловлено влиянием и так называемой «демографической волны» — в детородный возраст вступили представители относительно малочисленного поколения, рожденного в 90-х гг. прошлого века [1, 3]. Отдельно следует отметить неуклонный рост частоты гинекологических заболеваний, невынашиваний, снижение общего индекса здоровья женщин [3], а также снижение репродуктивного здоровья мужчин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (снижение количества и подвижности сперматозоидов в эякуляте) [7]. В разгар пандемии во многих странах из-за необходимости соблюдения требований карантина были приостановлены и плановые процедуры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [8].

Тревожная демографическая ситуация обусловила разработку национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография», принятых к исполнению для периода 2019–2024 гг. [9]. В рамках этих проектов планируется реализация ряда федеральных и региональных программ, в которых наряду с финансированием разнонаправленных гигиенических, профилактических, лечебных и медико-организационных мероприятий уделено внимание программам ВРТ. Расширяется спектр научных исследований, посвященных совершенствованию ВРТ, поскольку до настоящего времени частота родов после переноса одного эмбриона составляет в среднем 50–60% [10].

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Распространенность

Нормативные документы дают следующее определение ВРТ: «...это методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма (в т.ч. с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток, тканей репро-

дуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства» [11]. Перечень технологий, относимых к ВРТ, содержится в приказе № 107н Минздрава России. Так, в этот список включены экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), криоконсервация гамет, эмбрионов и их транспортировка, использование донорских гамет и эмбрионов, суррогатное материнство, искусственная инсеминация спермой партнера или донора. Наряду с ростом проблемы бесплодия и убывания населения в большинстве стран мира в последнее десятилетие происходило неуклонное увеличение и частоты использования ВРТ [3]. Так, если за первые 30 лет (с 1978 г., когда в Англии родилась первая в истории «девочка из пробирки») было зарегистрировано около 5 млн младенцев, рожденных после использования технологии ЭКО [12, 13], то за последующее десятилетие число этих детей уже превысило 7 млн, причем данный показатель неуклонно растет [14]. Доля младенцев, рожденных после использования ВРТ, в европейских странах в настоящее время составляет от 2 до 6% от общего числа родившихся живыми [14, 15], в США (2017 г.) — 2%, причем с 2000 г. доля этих младенцев увеличилась в 2 раза [16, 17].

Анализ динамики частоты использования ВРТ во многих странах затруднен из-за несовершенства информационных систем (неполнота сбора информации) — официальные регистры состояния здоровья населения, в т.ч. учитывающие случаи бесплодия и его терапию, не содержат достаточных сведений об объеме выполненных процедур ВРТ и их успешности [18–20]. Практически во всех государствах есть национальные базы данных по применению указанных технологий, но они включают разнородные характеристики и применяют различные методы валидации (проверки корректности) вносимых данных [21, 22]. Разные подходы к составлению баз данных затрудняют сопоставление результатов.

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Alexander A. Baranov¹, Kamilla Y. Efendieva^{1, 2}, George A. Karkashadze¹, Elena S. Dedyukina⁴, Elena N. Serebryakova⁵, Tatiana A. Konstantinidi¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Alexey I. Molodchenkov^{6, 7}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozov Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁶ SIA «Technologies for systems analysis», Moscow, Russian Federation

⁷ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Long-Term Development and Health of Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies

The demographic situation in Russia requires escalation of measures to combat infertility including assisted reproductive technologies (ART). The analysis of correlations between ART and features of health and long-term development of "children from the tube" is presented. There is a high risk of dysontogeny after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection due to epigenetic disorders such as DNA methylation disorders. Living conditions, parenting, education, and health care are crucial for the healthy development of all children including those conceived by ART. The correlations between long-term cognitive development of "children from the tube" and the aspects of parenting in families are presented.

Keywords: assisted reproductive technologies, demography, cognitive development, DNA methylation, family

For citation: Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Baranov Alexander A., Efendieva Kamilla Y., Karkashadze George A., Dedyukina Elena S., Serebryakova Elena N., Konstantinidi Tatiana A., Gogberashvili Tinatin Yu., Molodchenkov Alexey I. Long-Term Development and Health of Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(2):72–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2404>

В России при участии Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) ведется регистр случаев применения ВРТ. В 2018 г. в регистр были включены данные 182 медицинских организаций, в которых за год выполнено более 145 тыс. циклов по программам лечения бесплодия; регистр включает информацию о количестве родов и гестационном возрасте выношенных детей [23]. Однако информации об особенностях здоровья и развития детей этот регистр не содержит [24]. По данным отечественных исследований, в 2012 г. доля родов после ВРТ в нашей стране составила 0,77% от всех родов [25], в 2019 г. — уже 2,4%, в результате этих родов живыми родились более 36 тыс. детей [26].

Эффективность

В настоящее время в России оценка эффективности ВРТ осуществляется по критериям, утвержденным приказом Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [27]. В числе этих критериев — доля женщин (% от числа пролеченных), у которых беременность после процедуры ЭКО подтверждена с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). По данным регистра РАРЧ, в 2019 г. было проведено 151 110 циклов применения ВРТ, завершившихся беременностью в 45 068 случаях, родами — в 29 065 случаях [26], что сравнимо с европейскими данными (после 361 972 циклов родилось 134 106 детей) [28]. Косвенным критерием эффективности ВРТ может быть признана частота родов после процедуры переноса эмбрионов (ПЭ). Согласно отчету РАРЧ (2019 г.), она варьирует от 30% у женщин в возрасте 20–29 лет до 9,2% у женщин 40–43 лет [26]. Сообщений о состоянии здоровья детей в отчетах отечественных и зарубежных репродуктологов нет.

БЛИЖАЙШЕЕ И ОТДАЛЕННОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ

В 2010–2015 гг. в России были выполнены отдельные педиатрические исследования и опубликованы аналитические обзоры по проблемам здоровья «детей из пробирки» [12, 29]. Однако в последующие годы на фоне значительного количества зарубежных публикаций отечественные исследования, включающие длительное наблюдение за детьми, рожденными после применения ВРТ, были единичными [30]. Неблагоприятные изменения здоровья в постнатальном онтогенезе у детей, зачатых с помощью ВРТ, могут быть условно разделены по времени их манифестации на ближайшие (первые месяцы или год жизни) и отсроченные (после достижения годовалого возраста, т.е. общепринятого окончания периода младенчества). Особенности развития «детей из пробирки» на первом году жизни изучены подробнее, чем в более старших возрастах. Исследования, выполненные в различных странах, указывают на высокий риск перинатальной патологии у этих младенцев: перинатальных поражений мозга гипоксически-ишемического генеза, разнообразных аномалий развития, тяжелых инфекционных заболеваний, патологических гипербилирубинемий, недостаточности питания [18, 31, 32].

Современные технологии нейровизуализации позволяют получить объективную картину нарушений развития нервной системы у недоношенных младенцев, родивших-

ся после использования ВРТ. Так, с помощью диффузно-тензорной магнитно-резонансной томографии было установлено, что у недоношенных с гестационным возрастом 28–34 нед, родившихся от одноплодной беременности и зачатых с помощью ВРТ, незрелость белого мозгового вещества была выражена в большей мере, чем у младенцев в группе сравнения (дети сопоставимого гестационного возраста, зачатие — естественное) [33].

Среди возможных негативных последствий ВРТ, отсроченных по времени манифестации, наиболее социально значимыми представляются нервно-психические заболевания. Так, в популяционном ретроспективном когортном исследовании было установлено, что риск задержки нервно-психического развития, требующей реабилитации, у «детей из пробирки» ($n = 5680$) — независимо от факта рождения при одно-/многоплодной беременности — в целом в 4 раза выше, чем в соответствующих группах сравнения после естественного зачатия ($n = 11\ 360$), но при этом у детей от одноплодной беременности после ЭКО риск нарушений развития повышен в 2,8 раза, а от многоплодной — в 3,7 раза [34]. Тяжелые формы поражения центральной нервной системы (ЦНС) у «детей из пробирки» — прежде всего детский церебральный паралич (ДЦП) — сопровождаются развитием белково-энергетической недостаточности, частыми интеркуррентными инфекциями, сердечно-сосудистыми нарушениями [35, 36]. Когортное исследование, выполненное в Австралии (более 200 тыс. живорожденных детей), показало, что частота ДЦП среди зачатых с помощью ВРТ составила 7,2 на 1000 против 2,5 на 1000 в группе сравнения (дети, зачатые естественным путем); при этом статистически значимая ассоциация ВРТ с развитием ДЦП была подтверждена только для группы недоношенных с гестационным возрастом менее 32 нед [37].

По данным ретроспективного когортного исследования детей в возрасте 18–24 мес, зачатых с помощью ВРТ и родившихся недоношенными, частота когнитивных нарушений у них выше, чем у недоношенных того же срока гестации после естественного зачатия [38]. В то же время, если фактор недоношенности не учитывался, достоверного влияния использования ВРТ на когнитивное развитие детей, достигших школьного возраста, не выявлено [39]. Помимо этого, имеет место более ранняя манифестация пограничных психических дисфункций у «детей из пробирки» — в среднем в возрасте 8,3 года по сравнению с 10,5 годами в контрольных группах детей после естественного зачатия [40]. Сведения о связи риска развития психотических нарушений, а также расстройств аутистического спектра у детей и подростков со способом их зачатия противоречивы. В некоторых исследованиях указывается на отсутствие связи [41], в других — на высокий риск развития расстройств аутистического спектра [42, 43]. Во многих исследованиях не обнаружено существенных различий в когнитивном развитии психически здоровых детей дошкольного возраста, зачатых с помощью ВРТ или естественным путем [44–46]. В большинстве этих исследований оценка интеллекта проведена с помощью разных версий шкалы Бейли. Сходные данные были получены при оценке когнитивного развития детей в динамике в возрасте от 3 до 11 лет [47] — у зачатых с помощью ВРТ (ЭКО/ИКСИ) в возрасте до 5 лет показатели выполнения тестов

Британской шкалы оценки способностей были выше, чем в группе после естественного зачатия. В более позднем возрасте эти различия сглаживались.

ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ

Анализ возможных причин нарушений здоровья и развития «детей из пробирки» затруднен необходимостью разграничения роли фоновых факторов (причин бесплодия, сопутствующей патологии родителей), осложнений беременности и родов, а также негативного влияния самих процедур ВРТ и «подготовительной» гормональной стимуляции [48]. Возможная негативная роль гиперстимуляции яичников обсуждается в отношении как формирования ооцитов, так и отдаленного развития родившихся после этих процедур детей [49, 50]. Однако достоверных связей гормональной стимуляции при ВРТ с особенностями здоровья потомства пока не выявлено.

Факторы фертильности и состояния здоровья родителей

Возраст родителей (особенно поздний возраст матери) является одной из характеристик, негативно влияющих на успешность процедуры ЭКО и, кроме того, ассоциированных с высоким риском нарушения здоровья потомства [48]. С отдаленными нарушениями здоровья у потомства после ВРТ ассоциировано и мужское бесплодие. Известно, в частности, что у детей, рожденных в таких семьях, выше риск умственной отсталости и расстройств аутистического спектра; у девочек выше риск ожирения, у мальчиков — риск нарушения сперматогенеза [51].

Эндокринные нарушения у женщин с ожирением, участвующих в программах ВРТ, могут способствовать не только снижению «качества» их ооцитов, но и недостаточному развитию плаценты, что нарушает становление эндокринной системы и повышает риски разнообразной, в том числе эндокринной и когнитивной, патологии у потомства [52, 53].

В последние годы в зарубежной литературе по проблемам репродукции активно используется термин «субфертильность» (задержка наступления беременности более одного года от начала регулярной супружеской жизни без контрацепции) — такие супружеские пары могут быть как среди использовавших ВРТ, так и среди тех, у кого период бесплодия завершился самостоятельно происшедшим зачатием. При этом в одних работах указывается на субфертильность как на один из факторов риска нарушений здоровья потомства после ВРТ [54, 55], в других отмечается, что темпы развития детей не зависят от способа зачатия (естественный или с помощью ВРТ) в субфертильных парах [56]. Влияние гендерного фактора внутриутробного ребенка установлено в отношении большего риска когнитивных нарушений у мальчиков [40].

Факторы внутриутробного и перинатального периодов

Беременность, наступившая после применения ВРТ, акушерами расценивается как беременность повышенного риска, требующая соответствующего индивидуального ведения беременной [12]. Так же и неонатологи уже с первых минут после рождения «ребенка из пробирки» указы-

вают на необходимость повышенного внимания к нему [29]. По данным национальных исследований, включавших десятки тысяч пациентов, беременность после ВРТ чаще, чем при естественном зачатии, протекает неблагополучно: выше риск нарушений гемостаза, аномалий плацентации, прерывания или недонашивания беременности (даже одноплодной), задержки внутриутробного развития, развития врожденных аномалий [57]. В исследовании, выполненном в Великобритании [58], сравнивались показатели коэффициентов интеллекта и академической успеваемости у детей школьного возраста в зависимости от способа зачатия и массы тела при рождении; при этом наиболее высокие баллы получили те «дети из пробирки», которые родились с нормальной массой тела, а наиболее низкие — естественно зачатые дети, родившиеся с недостаточной массой тела; причем после 7-летнего возраста различия между детьми сглаживались. Многоплодная беременность после ВРТ завершается преждевременными родами более чем в 50% случаев, причем 12% детей рождаются при сроке менее 31 нед и около 5% имеют врожденные пороки [59]. В предыдущее десятилетие высокие показатели заболеваемости младенцев, рожденных после ВРТ, связывали с большим количеством недоношенных вследствие многоплодия в результате подсадки более одного эмбриона [60]. Однако работы последних лет свидетельствуют, что и среди этих детей, рожденных в результате одноплодной беременности после ВРТ, если они родились недоношенными, перинатальная патология отмечается чаще, чем у зачатых естественным путем недоношенных того же срока гестации [18, 61, 62]. При родоразрешении беременных, в том числе и с одноплодной беременностью, после ВРТ чаще приходится прибегать к кесареву сечению [63]. В этой связи неблагоприятные события онтогенеза младенцев, включая инвалидизирующие заболевания (в т.ч. неврологические и когнитивные нарушения), должны рассматриваться как проявления последствий внутриутробного и интранатального страдания ребенка, особенно характерных для детей, рожденных женщинами с длительной прекоцепционной субфертильностью (что не исключает нежелательных влияний процедур ВРТ) [64–66].

Материнские фоновые состояния сопряжены с повышенным риском перинатальных осложнений и, как правило, требуют расширенного объема акушерской помощи, качество которой влияет на здоровье потомства [67].

Факторы, связанные с особенностями ВРТ

Современные протоколы ВРТ весьма разнообразны, применяются индивидуально, порядок их использования определен как соответствующими клиническими рекомендациями, так и нормативными документами [25]. Оценка эффективности технологий по преодолению бесплодия — прерогатива акушеров и репродуктологов. Для педиатров особый интерес представляют исследования связей ВРТ с состоянием здоровья «детей из пробирки».

Большинство технологий ЭКО предусматривают гормональную стимуляцию оогенеза — вплоть до использования значительных доз гормональных препаратов. В результате, по некоторым данным, гормональная индукция овуляций может повышать у потомства риск метаболических нарушений (в частности, гликемия натощак в дошкольном возрасте в среднем на 0,4 ммоль/л выше, чем у детей, зачатых естественным путем) [68],

развития бронхиальной астмы (у детей 4-летнего возраста почти вдвое) [69], онкологических заболеваний (как у детей, зачатых с помощью ЭКО и ПЭ, так и у рожденных женщинами, зачавшими самостоятельно после курса гормональной индукции овуляции) [70], в том числе ретинобластомы и опухолей почек [71], нарушений когнитивной сферы в школьном возрасте (IQ < 80 баллов регистрировали в 4 раза чаще, чем у сверстников, зачатых с помощью ВРТ без гормональной стимуляции ооцитоза) [72]. Таким образом, поиск путей снижения гормональной нагрузки при подготовке к процедуре ЭКО может оказаться одним из перспективных направлений снижения рисков возникновения патологии у потомства. В качестве примера можно указать на методику индивидуальной оценки овариального резерва у женщин, прибегающих к ВРТ, с помощью определения уровня антимюллера гормона [73].

Влияние среды культивирования эмбрионов на развитие ребенка однозначно не определено. В настоящее время используются различные питательные среды для культивирования эмбрионов при ЭКО; хотя остальные компоненты в них сходные (минеральные соли, углеводы, аминокислоты, альбумин, антиоксиданты и буферные вещества), но содержание некоторых субстратов, например сывороточного альбумина, может различаться, также могут добавляться дополнительные вещества [74]. В цитируемом обзоре [74] выполнен метаанализ 11 исследований взаимосвязей сред культивирования с особенностями формирования эмбриона; около половины из них отметили связь между особенностями среды и массой тела новорожденного. Так, например, при сравнении детей от одноплодной беременности, зачатых в первом цикле ЭКО, установлено, что при культивировании эмбрионов в среде Cook K-SiCM средняя масса тела новорожденных был достоверно ниже, чем при использовании среды Vitrolife G1.3 PLUS, причем эта зависимость сохранялась при учете различий массы тела и роста родителей [75]. Различия в росте между внутриутробными детьми (начиная со стадии эмбриона) при использовании двух вышеуказанных сред были выявлены при УЗИ во втором триместре беременности [76], причем разница в росте (физическом развитии) детей сохранялась до достижения ими двух лет [77]. Однако, по данным других исследователей, достоверных различий в массе тела новорожденных в зависимости от состава среды культивации эмбрионов не было, даже если в одну из них добавляли стимулятор роста [78]. По мнению авторов метаанализа [74], доказательное сравнение отдельных исследований затруднено из-за использования в средах культивирования дополнительных биологически активных веществ и разницы в количественном содержании основных ингредиентов.

Сообщается об обратной связи длительности хранения среды культивирования эмбрионов с массой тела ребенка [79], что обусловлено различиями в катаболизме белка и уровнях экспрессии мРНК генов, связанных с апоптотическими процессами, а также с различиями составов сред и трубной жидкости *in vivo* [80]. Вместе с тем в ряде исследований не обнаружено влияния состава среды культивирования эмбрионов на массо-ростовые параметры новорожденных [81], а также языковые и математические навыки детей в 9-летнем возрасте [82].

Одним из способов выбора полноценного эмбриона при проведении ВРТ является предимплантационная генетическая диагностика. Однако этот метод не представляется полностью безопасным и иногда приводит к потере имплантированного эмбриона, особенно у женщин старшего возраста [83]. Обсуждаются риски для потомства при некоторых манипуляциях с эмбрионом перед подсадкой (хетчинг — искусственное вскрытие оболочки оплодотворенной яйцеклетки с целью облегчения выхода эмбриона для имплантации в слизистую оболочку матки). В частности, в одной публикации отмечено увеличение риска врожденных аномалий после хетчинга более чем на 50% [84]; другие авторы не подтверждают эту связь [18, 85].

Значительное количество исследований посвящено изучению связи пороков развития у потомства с принципиальными различиями способов ЭКО (использование аутологичных ооцитов и эякулята без ИКСИ; использование «свежих» или замороженных/размороженных клеток/эмбрионов). В проспективном когортном исследовании [18] было установлено, что риск развития нехромосомных врожденных аномалий при одноплодной беременности после ЭКО без ИКСИ и переносе «свежего» эмбриона превышает таковой в группе естественно зачатых детей на 18%, при использовании ИКСИ без указания на мужское бесплодие этот риск возрастает до 30%, а при проведении ИКСИ в связи с бесплодием у потенциально отца — до 42%, причем в случаях многоплодия риск повышается. Большая значимость мужского бесплодия подтверждена и в другом исследовании [86], но не во всех [84]. Многими исследователями методика ЭКО с применением ИКСИ считается более неблагоприятной для потомства, поскольку она сопряжена с риском использования спермы с генетическими нарушениями, дефектами структуры, механического и химического повреждения ооцита, «обходом» механизмов естественного отбора при «выборе» единственного сперматозоида [87, 88]. Есть сведения о значительном увеличении (от 50% до трехкратного) риска врожденных пороков сердца у детей, зачатых с применением ИКСИ [31].

Неоднозначны результаты исследований и в отношении выбора «свежих» или замороженных (криоконсервированных) эмбрионов для ЭКО и ПЭ. Ранее сообщалось, что частота грубых врожденных аномалий выше у детей, рожденных после использования криоконсервированных эмбрионов, оплодотворенных ИКСИ (6,4% в сравнении с 3,1% у прошедших через криоконсервацию без ИКСИ и 3,4% у «свежих» эмбрионов с ИКСИ) [89]. Позднее эта же группа авторов не подтвердила результаты первоначального исследования: частота пороков развития при использовании «свежих» или замороженных эмбрионов была сопоставимой (2,3–2,7%) [90]. Мы считаем, что неоднородность результатов исследований обусловлена совершенствованием как методов трансфера зигот, так и способов криоконсервации.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ ПУТЕМ ВРТ

Понятие геномного импринтинга (реализация генетической программы в зависимости от пола родителя, от которого унаследован этот ген [91]) включает эпигенетические механизмы регулирования экспрессии и пенетрантности генов, причем нарушения этих механизмов на эмбриональном этапе онтогенеза могут негативно отра-

заться на формировании и плаценты, и внутриутробного ребенка [49]. Современные генетические исследования показывают, что на стадии предимплантации происходит активация эмбрионального генома, инициированная специфическими РНК и другими макромолекулами, содержащимися в ооцитах [49]. Эпигенетические механизмы этого процесса — метилирование ДНК [49], ацетилирование гистонов [49], транскрипция и трансляция с помощью микроРНК [49].

Экспрессию генов, особенно импринтированных, могут изменять различные условия реализации ВРТ, в т.ч. гиперстимуляция яичников и качество среды культивирования эмбрионов *in vitro* [50]. Показано, что состав среды культивирования может влиять на кинетику клеточного цикла и нарушать механизм импринтинга в метилированных областях ДНК [92]. Установлено также, что нарушенное метилирование ДНК может отмечаться при высоком напряжении кислорода в среде культивирования эмбрионов (20% против 5%) и использовании «свежих» эмбрионов (особенно мужского пола) по сравнению с криоконсервированными [93].

Исследованиями последних лет установлено, что при процедуре ИКСИ важными для предупреждения генетических нарушений являются морфология и подвижность сперматозоида: нарушение качества мужской половой клетки ассоциировано с увеличением частоты изменений профиля метилирования определенных генов, связанных с областями импринтинга, что ведет к увеличению риска развития у потомства таких заболеваний, как синдромы Ангельмана, Сильвера – Рассела и Беквита – Видемана [94, 95]. Так, установлено, что большинство случаев синдрома Беквита – Видемана не связаны с наследственной передачей аномального гена, а носят спорадический характер и возникают из-за эпигенетического нарушения метилирования и aberrантной экспрессии либо материнских, либо отцовских генов, расположенных на 11-й хромосоме [96]. Синдром Ангельмана — тяжелое наследственное заболевание — также связан с нарушением импринтинга, но, в отличие от синдрома Беквита – Видемана, при этой болезни поражается материнская копия соответствующего гена на 15-й хромосоме [97, 98]. Синдром Сильвера – Рассела связан с aberrацией генов на 7-й и 11-й хромосомах, вызванной гиперметилированием в зонах импринтинга при недостаточной фертильности отца, вместе с этим не исключалась связь нарушений экспрессии гена с некоторыми компонентами среды культивирования эмбриона [99, 100].

Анализ результатов более чем 30-летнего наблюдения позволил установить, что в группе детей, зачатых с помощью ВРТ, заболевания, вызванные нарушениями геномного импринтинга, отмечаются почти в 4 раза чаще, чем среди детей, рожденных после естественного зачатия [101]. Причем эти нарушения могут проявиться развитием не только вышеперечисленных синдромов, но и эпигенетических изменений функционирования гормональной оси, в частности инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1), что может негативно влиять на соматофизическое развитие потомства [102]. Помимо ИФР1, изменение геномного импринтинга может затрагивать ИФР2, мезодермально-специфический транскрипт и ген *PEI-10*, связанные с физическим развитием внутриутробного ребенка [103]. Нарушения импринтинга этих генов связаны с осложнениями беременности, а в последую-

щем — с повышением риска метаболических и когнитивных нарушений, а также онкологических заболеваний у ребенка [103]. Замечено также, что пренатальный психологический стресс, испытываемый матерью, также негативно влияет на процессы метилирования [103]. Помимо нарушения экспрессии генов у эмбриона, при процедуре ЭКО/ИКСИ описано снижение уровня метилирования ДНК в генах, кодирующих гормональные факторы в формирующейся плаценте, что приводит к изменению функции синцитина и негативно отражается на массе тела ребенка [103, 104].

Для педиатров знание вышеописанных механизмов и информация о методе ВРТ важны для своевременной диагностики редких наследственных заболеваний, особенно при нерезко выраженных нарушениях фенотипа у детей первых месяцев жизни. В качестве иллюстрации можно привести сообщение коллег [105]. Из анамнестических сведений следует, что ребенок родился от первой беременности после ЭКО (подробности метода не описаны), протекавшей с фетоплацентарной недостаточностью. При сроке беременности 34 нед родился ребенок с массой тела 1100 г, с множественными стигмами дизэмбриогенеза. Ребенок длительное время находился в стационаре, после выписки наблюдался в связи с выраженной задержкой физического развития, но лишь в 7 мес был проконсультирован генетиком. Проведено генетическое обследование, методом микросателлитного анализа выявлено аномальное метилирование гена *H19*, установлен диагноз синдрома Сильвера – Рассела. Этот пример свидетельствует о необходимости «генетической осторожности» педиатра при оценке состояния детей, рожденных с использованием ВРТ.

РОЛЬ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ «ДЕТЕЙ ИЗ ПРОБИРКИ»

Во многих исследованиях умственного развития детей, зачатых с помощью ЭКО, указывается на в целом благоприятный прогноз для этих детей при отсутствии дополнительных перинатальных факторов риска, о которых упомянуто выше (прежде всего это недоношенность). Так, в процессе продолжительного когортного исследования детей в возрасте 3–14 лет, зачатых с помощью ВРТ, было установлено, что отсутствие нарушений когнитивного развития у них объясняется социально-экономическим благополучием родителей [58]. Авторы связывают выявленную закономерность с более благоприятными условиями семейного воспитания, в т.ч. с более высоким уровнем культуры родителей детей, зачатых с помощью ВРТ [47, 58]. Отмечено также, что родители «детей из пробирки» более мотивированы на ответственное родительство (оно ими выстрадано!): они уделяют детям больше времени, обеспечивают им лучший уход, больше читают [106, 107]. Однако после начала школьного обучения влияние учителей и сверстников сглаживает разницу условий дошкольного воспитания [108].

В другом исследовании [47] при сравнении детей, зачатых после ЭКО и естественным путем, было показано, что большие вербальные способности в группе «детей из пробирки» (преимущественно в возрасте 5 лет) определялись более высоким уровнем образования родителей, а также их большим экономическим благополучием. На то, что использование ВРТ бывает дорогостоящим, указывают и другие авторы [109]. Есть также точка

зрения, что родители долгожданных «детей из пробирки» считают их хрупкими и требующими особой заботы («гиперопеки») в первые годы жизни, в последующие годы влияние родительского фактора несколько ослабевает [110]. Эмоциональная привязанность, теплота взаимоотношений в семьях, где растет «ребенок из пробирки», оказываются несколько выше, чем в семьях естественно зачатых детей [111]. Более того, в первых семьях реже происходят ссоры и выше уровень образования родителей. Вместе с тем отмечено и условно «негативное» влияние высокого образовательного уровня матери на психологическую близость с ребенком из-за более высокой профессиональной загруженности [112, 113].

Важная роль социально-экономических факторов в обеспечении полноценного развития детей, рожденных после ВРТ, проявляется при необходимости проведения реабилитационных мероприятий, особенно при рождении крайне маловесных младенцев и детей с перинатальным поражением ЦНС. Как известно, частота рождения недоношенных выше при использовании ВРТ [114], и, как следствие, у таких детей выше и риск формирования ДЦП [43]. Программы реабилитации детей — потенциальных и сформировавшихся инвалидов — во всем мире являются дорогостоящими и лишь частично финансируются государством, а значит, многое зависит от материальных возможностей семьи. При этом неизученным остается такой аспект, как факт «отсутствия удовлетворенности результатами ВРТ» в случаях, когда в семье рождаются дети с серьезными болезнями, в том числе с множественными пороками развития. Многие «дети из пробирки» в таких случаях пополняют ряды находящихся в сиротских учреждениях.

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ВРТ: БАЗЫ ДАННЫХ И ЗАЩИТА ИНФОРМАЦИИ

Анализ состояния здоровья детей, рожденных после применения ВРТ, затруднен вследствие неполноты сведений об особенностях протоколов ЭКО и о преконцепционном анамнезе. Иногда родителями скрывается сам факт использования ВРТ. Федеральный закон № 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» содержит ст. 13 «Соблюдение врачебной тайны». Согласно этой статье, сведения о состоянии здоровья и диагнозе составляют врачебную тайну, не подлежащую разглашению; при проведении научных исследований разглашение сведений допускается только с согласия гражданина или его законных представителей (родителей). Поэтому регистры как супружеских пар, прибегающих к ВРТ, так и детей, зачатых с помощью этих технологий, должны быть деперсонализированы. Таким образом, в настоящее время существуют затруднения в сборе информации по вопросам применения ВРТ в нашей стране, хотя имеются отдельные региональные базы данных (например, по Свердловской области) [24].

ТОЛЬКО ЛИ ВРТ РЕШАЮТ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ?

По-прежнему актуальной остается роль санитарно-просвещения подростков — будущих родителей — в обеспечении их адекватного репродуктивного потенциала и воспитании социально значимых аксиологических установок, а именно приоритета ценности семьи. Как известно, для обеспечения простого воспроизводства

населения доля семей с числом детей не менее трех должна составлять около половины всех семей [115]. К сожалению, в России подавляющее большинство семей имеют не более двух детей [115]. Многодетные семьи, как правило, испытывают социально-экономические трудности, решение которых в современных условиях остается недостаточно эффективным. Особую важность приобретают проблемы медицинского сопровождения детей из многодетных семей, обеспечение их полноценного развития и соматофизического здоровья, в т.ч. репродуктивного. Такой подход к демографическим проблемам позволяет в полной мере осуществить традиционную для отечественной педиатрии профилактическую составляющую. Для оптимизации демографических процессов необходимы не столько вспомогательные репродуктивные технологии, сколько меры государственной поддержки многодетных семей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие отмечено повышение частоты случаев применения ВРТ и, соответственно, увеличение в популяции доли «детей из пробирки». Сведения о развитии этих детей противоречивы; описан ряд факторов риска нарушений онтогенеза, сопряженных как со здоровьем родителей, так и с процедурами ЭКО/ИКСИ. Установлены связи эндокринных нарушений у женщин, прибегающих к ВРТ, с повышенным риском не только эндокринных, но и когнитивных нарушений у потомства. Описана ассоциация мужского бесплодия как причины проведения ВРТ с высоким риском умственной отсталости, расстройств аутистического спектра, а также нарушений сперматогенеза у детей, зачатых с помощью ВРТ. Несмотря на постоянное совершенствование ВРТ, некоторые из них связаны с повышением риска патологии у потомства, в первую очередь это относится к процедуре ИКСИ. При использовании данного метода у детей повышается риск болезней геномного импринтинга, связанных с нарушением метилирования ДНК. Установлено, что уровень когнитивного развития «детей из пробирки» зависит от факторов микросоциальной среды. С позиции педиатрии, в решении демографических проблем важны не только совершенствование методов ВРТ, но и социально-экономические меры по поддержке семьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено на средства гранта РФФИ № 19-29-07381 «Технологии искусственного интеллекта в персонализированном конструировании когнитивного потенциала детей как основы формирования человеческого капитала нации».

FINANCING SOURCE

The study was funded by the RFBR № 19-29-07381 “Artificial intelligence technologies in personalized design of children’s cognitive potential as the basis for the creation of national human capital”.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not specified.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Е.С. Дедюкина

<https://orcid.org/0000-0002-2534-776X>

А.И. Молодченко

<https://orcid.org/0000-0003-0039-943X>

Е.Н. Серебрякова

<https://orcid.org/0000-0002-4692-4802>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Нигматулин Р.И. Пандемийный и демографический кризис. Условия преодоления // *Представительная власть — XXI век: законодательство, комментарии, проблемы*. — Т. 2021. — № 7-8. — С. 1–12. — doi: https://doi.org/10.54449/20739532_2021_7-8_1 [Nigmatulin RI. Pandemic and demographic crisis. Overcoming conditions. *Representative power – 21st century: legislation, commentary problems*. 2021;(7-8):1–12. (In Russ). doi: https://doi.org/10.54449/20739532_2021_7-8_1]
2. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за ноябрь 2021 года // *Федеральная служба государственной статистики*. — 30.12.2021. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub'ektov Rossiiskoi Federatsii za noyabr' 2021 goda. In: *Federal State Statistics Service*. December 30, 2021. (In Russ).] Доступно по: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/2021_edn11.htm. Ссылка активна на 21.04.2022.
3. Радзинский В.Е. Достижения и огорчения репродуктивной медицины XXI века: пленарный доклад 10.02.2022 // *Общероссийский конференц-марафон «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»*. 10–12 февраля 2022. [Radzinskii VE. Dostizheniya i ogorcheniya reproduktivnoi meditsiny XXI veka: plenary report February 10, 2022. In: All-Russian conference marathon “Perinatal medicine: from pregravid preparation to healthy motherhood and childhood”. February 10–12, 2022.]
4. Belloc S, Hazout A, Zini A, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*. 2014;78(1):22–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.02.011>
5. Mazur DJ, Lipshultz LI. Infertility in the Aging Male. *Curr Urol Rep*. 2018;19(7):54. doi: <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0802-3>
6. Urhoj SK, Jespersen LN, Nissen M, et al. Advanced paternal age and mortality of offspring under 5 years of age: a register-based cohort study. *Hum Reprod*. 2014;29(2):343–350. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det399>
7. Omolaoye TS, Adeniji AA, Cardona Maya WD, et al. SARS-CoV-2 (Covid-19) and male fertility: Where are we? *Reprod Toxicol*. 2021;99:65–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.11.012>
8. Anifandis G, Tempest HG, Oliva R, et al. COVID-19 and human reproduction: A pandemic that packs a serious punch. *Syst Biol Rep Med*. 2021;67(1):3–23. doi: <https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1855271>
9. Национальный проект «Демография» и национальный проект «Здравоохранение» // *Национальные проекты*. [National project “Demography” and the national project “Health”. In: *National projects*. (In Russ).] Доступно по: <https://xn--80aapampemchfm-7a3c9ehj.xn--p1ai/projects>. Ссылка активна на 21.05.2021.
10. Локшин В.Н. Вспомогательные репродуктивные технологии. Новые горизонты // *Материалы XXIX Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»*, Ростов-на-Дону, 4–7 сентября 2019. — С. 17–18. [Lokshin VN. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii. Novye gorizonty. In: Abstracts XXIX Annual International RAHR conference “Reproductive technologies today and tomorrow”, 4–7 September 2019, Rostov-on-Don. pp. 17–18. (In Russ).]
11. Приказ Минздрава России от 26 февраля 2003 г. № 67 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия». [Order of the Ministry of Health of Russia dated February 26, 2003 № 67 “O primenenii vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii (VRT) v terapii zhenskogo i muzhskogo besplodiya”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/70318364>. Ссылка активна на 23.04.2022.
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. и др. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиций педиатрии // *Вестник РАМН*. — 2015. — Т. 70. — № 3. — С. 307–314. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1326> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Medical and social problems of assisted reproductive technologies from the standpoint of pediatrics. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(3):307–314. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1326>]
13. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013;310(1):75–84. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.7222>
14. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, et al. The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg?’. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):137–158. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz001>
15. Präg P, Mills M. Assisted reproductive technologies in Europe: usage and regulation in the context of cross-border reproductive care In: *Childlessness in Europe: Context, Cause, and Consequences*. Kreyenfeld M, ed. Springer Open; 2015. pp. 289–312. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-44667-7_14
16. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ. Births: final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep*. 2001;49(5):1–20.
17. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2019.
18. Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum Reprod*. 2021;36(1):116–129. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa272>
19. Luke B, Brown MB, Spector LG. Validation of infertility treatment and assisted reproductive technology use on the birth certificate in eight states. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):126–127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.052>
20. Salemi JL, Tanner JP, Sampat DP, et al. Evaluation of the sensitivity and accuracy of birth defects indicators on the 2003 revision of the US birth certificate: has data quality improved? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(1):67–75. doi: <https://doi.org/10.1111/ppe.12326>
21. American Society for Reproductive Medicine. Available online: <https://www.asrm.org>. Accessed on May 07, 2021.
22. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017;32(10):1957–1973. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex264>
23. Национальный Регистр ВРТ // *Российская Ассоциация Репродукции Человека*. [National Register of ART. In: *Russian Association of Human Reproduction*. (In Russ).] Доступно по: http://rahr.ru/registr_otchet.php. Ссылка активна на 26.02.2022.
24. Ковтун, О.П., Плаксина, А.Н., Макутина В.А. и др. Информационно-аналитические системы для оценки перинатальных исходов и состояния здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 1. — С. 45–50. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-45-50> [Kovtun OP, Plaxina AN, Makutina VA, et al. Information-analytical assessment systems for perinatal outcomes and children’s health status born by assisted reproductive technologies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin*

- of *Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):45–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-45-50>
25. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2012 год // *Проблемы репродукции*. — 2014. — № 5. — С. 13–21. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Registr tsentrov VRT Rossii. Otchet za 2012 god. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;5:13–21. (In Russ).]
26. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — № 6. — С. 14–29. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro20212706114> [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. ART Register of RAHR, 2019. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(6):14–29. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro20212706114>]
27. Приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [Order of the Ministry of Health of Russia dated July 31, 2020 № 803n “O poryadke ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologii, protivopokazaniyakh i ogranicheniyakh k ikh primeneniyu”. (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088>. Ссылка активна на 23.04.2022.
28. Исупова О.Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности // *Демографическое обозрение*. — 2017. — Т. 4. — № 1. — С. 35–64. [Isupova OG. Assisted reproductive technologies: new opportunities. *Demographic Review*. 2017;4(1):35–64. (In Russ).]
29. Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т. 59. — № 5. — С. 15–25. [Keshishian ES, Tsaregorodtsev AD, Ziborova MI. The health status of children born after in vitro fertilization. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(5):15–25. (In Russ).]
30. Плаксина, А.Н., Ковтун О.П., Николаева Е.Б. Вспомогательные репродуктивные технологии: анализ достигнутых результатов и поиск новых решений (обзор литературы) // *Уральский медицинский журнал*. — 2017. — Т. 5. — С. 20–26. [Plaxina AN, Kovtun OP, Nikolaeva EB. Assisted reproductive technologies: analysis of the results achieved and the search for new solutions (review of literature). *Ural Medical Journal*. 2017;5(149):20–26 (In Russ).]
31. Tararbit K, Lelong N, Thieulin A-C, et al. The risk of four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum Reprod*. 2013;28(2):367–374. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des400>
32. Wessel JA, Mol F, Danhof NA, et al. Birthweight and other perinatal outcomes of singletons conceived after assisted reproduction compared to natural conceived singletons in couples with unexplained subfertility: follow-up of two randomized clinical trials. *Hum Reprod*. 2021;36(3):817–825. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa298>
33. Huang X, Fu J. Association Between Assisted Reproductive Technology and White Matter Injury in Premature Infants: A Case-Control Study. *Front Pediatr*. 2021;9:686670. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.686670>
34. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet*. 2002;359(9305):461–465. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07674-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07674-2)
35. Quitadamo P, Thapar N, Staiano A, Borrelli O. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):810–815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.05.019>
36. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1505–1518. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>
37. Goldsmith S, Mcintyre S, Badawi N, Hansen M. Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):73–80. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13577>
38. Roychoudhury S, Lodha A, Synnes A, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants conceived by assisted reproductive technology. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):276.e1–276.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.027>
39. Farhi A, Gabis LV, Frank S, et al. Cognitive achievements in school-age children born following assisted reproductive technology treatments: A prospective study. *Early Hum Dev*. 2021;155:105327. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2021.105327>
40. Rissanen E, Gissler M, Lehti V, Tiitinen A. The risk of psychiatric disorders among Finnish ART and spontaneously conceived children: Finnish population-based register study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(8):1155–1164. doi: <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01433-2>
41. Wagenaar K, van Weissenbruch MM, van Leeuwen FE. Self reported behavioral and socioemotional functioning of 11 to 18 year old adolescents conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(2):611–616. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.076>
42. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population based follow up study. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(6):497–502. doi: <https://doi.org/10.1136/jech.2009.093823>
43. Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, et al. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1):33. doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09347-w>
44. Balayla J, Sheehy O, Fraser WD, et al. 3D-Study Research Group From the Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario. Neurodevelopmental Outcomes After Assisted Reproductive Technologies. *Obstet Gynecol*. 2017;129(2):265–272. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001837>
45. Carson C, Kurinczuk JJ, Sacker A, et al. Cognitive development following ART: effect of choice of comparison group, confounding and mediating factors. *Hum Reprod*. 2010;25(1):244–252. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep344>
46. Wagenaar K, Huisman J, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA. An overview of studies on early development, cognition, and psychosocial well-being in children born after in vitro fertilization. *J Dev Behav Pediatr*. 2008;29(3):219–230. doi: <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318173a575>
47. Barbuscia A, Mills MC. Cognitive development in children up to age 11 years born after ART—a longitudinal cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(7):1482–1488. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex102>
48. Fauser BC, Devroey P, Diedrich K, et al. Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2011. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(2):162–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.10.013>
49. Kopca T, Tulay P. Association of Assisted Reproductive Technology Treatments with Imprinting Disorders. *Glob Med Genet*. 2021;8(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723085>
50. Santos MA, Kuijk EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction*. 2010;139(1):23–34. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-09-0187>
51. Rumbold AR, Sevoyan A, Oswald TK, et al. Impact of male factor infertility on offspring health and development. *Fertil Steril*. 2019;111(6):1047–1053. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.006>
52. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2015;30(1):122–132. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu276>
53. Zhu Y, Yan H, Tang M, et al. Impact of maternal prepregnancy body mass index on cognitive and metabolic profiles of singletons born after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1094–1102.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.054>
54. Källén B. The risk of neurodisability and other long-term outcomes for infants born following ART. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(4):239–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.04.002>
55. Pinborg A, Wennersholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):87–104. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms044>

56. Wu YC, Heineman KR, La Bastide-Van Gemert S, et al. Motor behaviour in infancy is associated with neurological, cognitive, and behavioural function of children born to parents with reduced fertility. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(9):1089–1095. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14520>
57. Pessione F, De Mouzon J, Deveaux A, et al. Risques de morbidité maternelle et périnatale en fécondation in vitro: une étude nationale de cohorte française. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020;48(4): 351–358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.02.002>
58. Cozzani M, Aradhya S, Goisis A. The cognitive development from childhood to adolescence of low birthweight children born after medically assisted reproduction—a UK longitudinal cohort study. *Int J Epidemiol.* 2021;50(5):1514–1523. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyab009>
59. Qin JB, Sheng XQ, Wang H, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes associated with in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection among multiple births: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(3):577–597. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4291-2>
60. Zollner U, Dietl J. Perinatal risks after IVF and ICSI. *J Perinat Med.* 2013;41(1):17–22. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0097>
61. Spangmose AL, Ginström Ernstad E, Malchau S, et al. Obstetric and perinatal risks in 4601 singletons and 884 twins conceived after fresh blastocyst transfers: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2020;35(4):805–815. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa032>
62. Ginström Ernstad E, Spangmose AL, Opdahl S, et al. Perinatal and maternal outcome after vitrification of blastocysts: a Nordic study in singletons from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2019;34(11):2282–2289. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dez212>
63. Zhao J, Xu B, Zhang Q, Li YP. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):51. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0188-3>
64. Pontesilli M, Hof MH, Ravelli ACJ, et al. Effect of parental and ART treatment characteristics on perinatal outcomes. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1640–1665. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deab008>
65. Marsidi AM, Kipling LM, Kawwass JF, Mehta A. Influence of paternal age on assisted reproductive technology cycles and perinatal outcomes. *Fertil Steril.* 2021;116(2):380–387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.033>
66. Messlerian C, Platt RW, Tan SL, et al. Low-technology assisted reproduction and the risk of preterm birth in a hospital-based cohort. *Fertil Steril.* 2015;103(1):81–88.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.006>
67. Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, et al. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):77. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2213-y>
68. Pontesilli M, Painter RC, Grooten IJ, et al. Subfertility and assisted reproduction techniques are associated with poorer cardio-metabolic profiles in childhood. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(3): 258–267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.006>
69. Kuiper DB, Seggers J, Schendelaar P, et al. Asthma and asthma medication use among 4-year-old offspring of subfertile couples — association with IVF? *Reprod Biomed Online.* 2015;31(5):711–714. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.08.002>
70. Wainstock T, Walfisch A, Shoham-Vardi I, et al. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):314.e1–314.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.015>
71. Lerner-Geva L, Boyko V, Ehrlich S, et al. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(4). doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.26292>
72. Xu GF, Zhou CL, Xiong YM, et al. Reduced Intellectual Ability in Offspring of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Cohort Study. *EBioMedicine.* 2017;20:263–267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.020>
73. Александрова Н.В. Антимюллеров гормон и его прогностическая значимость для оценки качества ооцитов // *Гинекология.* — 2020. — Т. 22. — № 6. — С. 21–26. — doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200473> [Aleksandrova NV. Anti-Müllerian hormone and its predictive value for assessing oocyte quality. *Gynecology.* 2020;22(6):21–26. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200473>]
74. Zandstra H, Van Montfoort AP, Dumoulin JC. Does the type of culture medium used influence birthweight of children born after IVF? *Hum Reprod.* 2015;30(3):530–542. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu346>
75. Dumoulin JC, Land JA, Van Montfoort AP, et al. Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns. *Hum Reprod.* 2010;25(3):605–612. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep456>
76. Nelissen EC, Van Montfoort AP, Smits LJ, et al. IVF culture medium affects human intrauterine growth as early as the second trimester of pregnancy. *Hum Reprod.* 2013;28(8):2067–2074. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det131>
77. Kleijkers SH, van Montfoort AP, Smits LJ, et al. IVF culture medium affects post-natal weight in humans during the first 2 years of life. *Hum Reprod.* 2014;29(4):661–669. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu025>
78. Carrasco B, Boada M, Rodriguez I, et al. Does culture medium influence offspring birth weight? *Fertil Steril.* 2013;100(5):1283–1288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.006>
79. Kleijkers SH, van Montfoort AP, Smits LJ, et al. Age of G-1 PLUS v5 embryo culture medium is inversely associated with birthweight of the newborn. *Hum Reprod.* 2015;30(6):1352–1357. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev075>
80. Kleijkers SH, Eijssens LM, Coonen E, et al. Differences in gene expression profiles between human preimplantation embryos cultured in two different IVF culture media. *Hum Reprod.* 2015;30(10):2303–2311. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev179>
81. Lin S, Li M, Lian Y, et al. No effect of embryo culture media on birthweight and length of newborns. *Hum Reprod.* 2013;28(7): 1762–1767. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det095>
82. Zandstra H, Smits LJM, van Kuijk SMJ, et al. No effect of IVF culture medium on cognitive development of 9-year-old children. *Hum Reprod Open.* 2018;2018(4):hoy018. doi: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy018>
83. Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD005291. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005291.pub3>
84. Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, et al. Assisted reproductive technology and birth defects among liveborn infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000–2010. *JAMA Pediatr.* 2016;170:e154934. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4934>
85. Jwa J, Jwa SC, Kuwahara A, et al. Risk of major congenital anomalies after assisted hatching: analysis of three-year data from the national assisted reproduction registry in Japan. *Fertil Steril.* 2015;104(1):71–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.029>
86. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(4):330–353. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt006>
87. Woldringh GH, Besselink DE, Tillema AH, et al. Karyotyping, congenital anomalies and follow-up of children after intracytoplasmic sperm injection with non-ejaculated sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1):12–19. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp030>
88. Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, et al. Genetic and epigenetic characteristics of ICSI children. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(6):820–833. doi: [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60411-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60411-7)
89. Belva F, Henriët S, Van den Abbeel E, et al. 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):2227–2238. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/den254>

90. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, et al. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1610–1620. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew103>
91. Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Эпигенетический мозаицизм при болезнях геномного импринтинга // *Генетика*. — 2019. — Т. 55. — № 10. — С. 1137–1150. — doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819100114> [Sazhenova EA, Lebedeva IN. Epigenetic Mosaicism in Diseases of Genomic Imprinting. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(10):1137–1150. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819100114>]
92. Thompson J R, Williams C J, Ph D. Genomic imprinting and assisted reproductive technology: connections and potential risks. *Semin Reprod Med*. 2005;23(03):285–295. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-872457>
93. Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Global DNA methylation levels are altered by modifiable clinical manipulations in assisted reproductive technologies. *Clin Epigenetics*. 2017;9:14. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0318-6>
94. Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2009;91(2): 305–315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.002>
95. Vermeiden JPW, Bernardus RE, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril*. 2013;99(3):642–651. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.125>
96. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet*. 2003;72(1): 156–160. doi: <https://doi.org/10.1086/346031>
97. Shi W, Haaf T. Aberrant methylation patterns at the two-cell stage as an indicator of early developmental failure. *Mol Reprod Dev*. 2002;63(3):329–334. doi: <https://doi.org/10.1002/mrd.90016>
98. Cox GF, Bürger J, Lip V. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet*. 2002;71(1):162–164. doi: <https://doi.org/10.1086/341096>
99. Kagami M, Nagai T, Fukami M, et al. Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(04):131–136. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9096-3>
100. Lefebvre L, Viville S, Barton SC. et al. Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene Mest. *Nat Genet*. 1998;20(2):163–169. doi: <https://doi.org/10.1038/2464>
101. Lazaraviciute G, Kausar M, Bhattacharya S, et al. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. *Hum Reprod Update*. 2014;20(6): 840–852. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu033>
102. Kai CM, Main KM, Andersen AN, et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4352–4360. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0701>
103. Argyraki M, Damdimopoulou P, Chatzimeletiou K, et al. In-utero stress and mode of conception: impact on regulation of imprinted genes, fetal development and future health. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(6):777–801. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz025>
104. Choux C, Binquet C, Carmignac V, et al. The epigenetic control of transposable elements and imprinted genes in newborns is affected by the mode of conception: ART versus spontaneous conception without underlying infertility. *Hum Reprod*. 2018;33(2):331–340. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex366>
105. Хафизова Н.Р., Мерзлякова Д.Р., Сафина Ю.Ф. Синдром Сильвера – Рассела у ребенка 7 месяцев: клиническое наблюдение // *PMЖ. Мать и дитя*. — 2021. — Т. 4. — № 1. — С. 103–105. — doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-103-105> [Khafizova NR, Merzlyakova DR, Safina YuF. Russel – Silver syndrome a 7-month-old child: case report. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):103–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-103-105>]
106. Bratsberg B, Rogeberg O, Skirbekk V. Fathers of children conceived using ART have higher cognitive ability scores than fathers of naturally conceived children. *Hum Reprod*. 2020;35(6): 1461–1468. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa119>
107. Barone C, Fougère D, Martel K. Reading aloud to children, social inequalities, and vocabulary development: evidence from a randomized controlled trial. In: *Social Science Research Network*. Available online: <https://ssrn.com/abstract=3648798>. Accessed on April 24, 2022.
108. Downey DB, Von Hippel PT, Broh BA. Are schools the great equalizer? Cognitive inequality during the summer months and the school year. *Am Sociol Rev*. 2004;69(5):613–635. doi: <https://doi.org/10.1177/000312240406900501>
109. Chambers GM, Hoang VP, Sullivan EA, et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis. *Fertil Steril*. 2014;101(1):191–198.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.005>
110. Carson C, Kelly Y, Kurinczuk JJ, et al. Effect of pregnancy planning and fertility treatment on cognitive outcomes in children at ages 3 and 5: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4473. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4473>
111. Goisis A, Palma M. Medically assisted reproduction and parent-child relationships during adolescence: evidence from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod*. 2021;36(3):702–711. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa350>
112. Zhang X. The effects of parental education and family income on mother-child relationships, father-child relationships, and family environments in the People's Republic of China. *Fam Proc*. 2012;51(4):483–497. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1545-5300.2011.01380.x>
113. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, et al. The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1480–1487. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh239>
114. Reig A, Seli E. The association between assisted reproductive technologies and low birth weight. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31(3):183–187. doi: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000535>
115. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. *Состояние здоровья детей современной России*. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 116 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN. *Sostoyanie zdorov'ya detei sovremennoi Rossii*. Moscow: Pediatr; 2018. 116 p. (In Russ).]