



Состояние здоровья детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий: позиция эндокринолога

© З.С. Зюзикова^{1*}, Н.Н. Волеводз², О.Р. Григорян², Е.И. Дегтярева³, И.И. Дедов²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) широко используются во всем мире, в связи с увеличением частоты бесплодия (на сегодняшний день около 15% семейных пар страдают бесплодием), а также повышением доступности лечения и государственного финансирования данного метода. С каждым годом увеличивается число детей, которые рождаются при помощи ВРТ.

Данный обзор посвящен актуальной проблеме состояния здоровья детей, рожденных в результате применения ВРТ; анализируются современные публикации о состоянии физического, полового и психосоматического развития, особенностях эндокринного статуса и кардиометаболических заболеваний; риске импринтинговых изменений, врожденных пороков развития и онкологических заболеваний.

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии повышенного риска онкологических заболеваний в детском возрасте и снижения качества жизни. Факторы риска сердечно-сосудистых и метаболических расстройств, проявляющиеся в детском возрасте, могут усугубляться в течение последующей жизни и приводить к хроническим кардиометаболическим заболеваниям. Вопрос фертильности мужской половины населения популяции ВРТ остается открытым, требуя дополнительных и более долгосрочных исследований.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, фертильность, физическое развитие, половое развитие, эндокринный статус, врожденные пороки развития.

Health status of children conceived by assisted reproductive technologies: endocrinologist's position

© Zinaida S. Zyuzikova^{1*}, Natalya N. Volevodz², Olga R. Grigoryan², Elena I. Degtyareva³, Ivan I. Dedov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; ²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Assisted reproductive technologies (ART) are currently widely used around the world because of the increased prevalence of infertility (presently, about 15% of married couples suffer from infertility), as well as the increased access to treatment and public funding for this method. Hence, the number of children conceived by ART is steadily increasing every year.

This review focuses on the pressing problem of the health status of children conceived by assisted reproductive technologies (ART) by analyzing modern publications on the state of physical, gonadal and psychosomatic development, features of the endocrine system and cardiometabolic diseases, the risk of imprinting changes, congenital malformations and oncological disorders.

The data presented that there is no increased risk of childhood cancer or deterioration in quality of life. However, it is expected that the cardiovascular and metabolic risk factors found in childhood can worsen in later life and may ultimately be responsible for chronic cardiometabolic disease. Furthermore, the issue of fertility, especially in the male population conceived by ART, remains open, thus requiring additional longer-term research.

Keywords: assisted reproductive technologies, fertility, physical development, gonadal development, endocrine status, congenital malformations.

В современном мире свыше 5 млн детей рождены в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и внутриплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) [1–3]. Согласно последним статистическим данным, почти 5% рождающихся детей в Дании зачаты методом ЭКО; 1,7% — в США; а в Австралии 1 из каждых 25 детей появляется на свет в результате применения данной технологии [3–5].

Начиная с 1995 г., в России ведется Национальный регистр результатов ВРТ, согласно которому в 2003 г. посредством ВРТ родились 1830 детей (0,12%

от всех рожденных), в 2011 г. — 14 533 ребенка (0,81% от всех рожденных), в 2014 г. — 24 707 детей (1,27% от всех рожденных); в 2015 г. — 30 039 детей (1,5% от всех рожденных) [6]. К 2017 г. в России таких детей было уже более 160 000 и их количество неуклонно растет.

Актуальным остается вопрос, отличаются ли дети, рожденные с помощью ВРТ, от детей, зачатых естественным путем?

Существующие на сегодняшний день сведения противоречивы. С одной стороны, имеются данные, что после ВРТ увеличивается риск акушерских и перинатальных осложнений, врожденных пороков раз-

вития плода и редких импринтинговых заболеваний [7—10], с другой — опубликованы данные об отсутствии какой-либо разницы в физическом и психомоторном развитии детей [11, 12].

Факторы, влияющие на здоровье ребенка после ВРТ:

- методики ВРТ и медикаментозная коррекция: медицинские манипуляции, применяемые при стимуляции овуляции; среды, используемые для выращивания эмбрионов, т.е. все механические и химические воздействия на сперматозоид и ооцит, которые могут воздействовать на здоровье ребенка;

- условия переноса эмбриона (одиночный либо двойной, подсадка свежего либо криоконсервированного зародыша и др.). В XX веке при отсутствии криоконсервации эмбрионов в полость матки переносили несколько эмбрионов с целью увеличения вероятности наступления беременности, что увеличивало частоту многоплодных беременностей. В современном мире общепринятой является методика переноса одного эмбриона [13]. Однако даже при одноплодной беременности при применении ВРТ возрастает риск мертворождения, внутриутробной задержки роста плода, преждевременных родов и необходимость привлечения дополнительного финансирования с целью выхаживания недоношенных младенцев [7];

- особенности генетического материала родителей;

- возраст пары при зачатии ребенка;

- состояние здоровья матери во время зачатия.

Здоровье ребенка в долгосрочной перспективе в большей степени определяется данным фактором [14]. Так, у женщин с нарушениями репродуктивной функции значительно возрастают перинатальные риски для их потомства, хотя неясно, являются ли такие риски следствием возрастного фактора или сопутствующих клинических состояний (таких как синдром поликистозных яичников, наружный генитальный эндометриоз и др.);

- условия внутриутробного развития после проведения ВРТ также могут влиять на состояние здоровья ребенка. Важно проводить различие между «низкой массой для данного гестационного возраста», которая обычно обусловлена генетическими воздействиями, и «задержкой внутриутробного развития плода», как следствия хронической плацентарной недостаточности или неудовлетворительного состояния здоровья женщины.

Трудности при оценке состояния детей после ВРТ

Как правило, ВРТ проводятся в центрах, которые отделены от женской консультации, где в дальнейшем наблюдается женщина; учреждений, в которых происходит родоразрешение, и поликлиник, где дети наблюдаются в последующие годы. Кроме того, 63% родителей скрывают способ наступления беременности. Таким образом, в Российской Федерации

практически невозможно получить достоверную информацию о состоянии здоровья детей, рожденных после проведения ВРТ.

Физическое развитие

Изучению процессов роста и физического развития детей, рожденных при помощи ВРТ, посвящено множество работ. В большинстве из них не выявлено различий в антропометрических показателях между детьми, рожденными при помощи ВРТ, и детьми, рожденными спонтанно [11, 15]. Есть сведения, указывающие на большую массу тела при рождении у новорожденных, зачатых путем переноса криоконсервированных эмбрионов, в сравнении с использованием свежего эмбриона [16]. Неизвестно, является ли это следствием состояния эндометрия во время зачатия или эффектом криоконсервации.

Некоторые исследователи указывают на отставание таких детей в физическом развитии. Согласно данным S. Koivurova и соавт. [17], дети, рожденные при помощи ВРТ, отстают в росте и массе тела в возрасте до 2 лет, что может быть связано с более высокой частотой многоплодных беременностей и преждевременных родов при применении ВРТ. Фактор недоношенности и массы тела при рождении авторами не учитывался.

Датское когортное исследование [18] антропометрических показателей детей до 3-летнего возраста, родившихся после применения ВРТ, в том числе ИКСИ, и детей, зачатых естественным путем, показало, что дети, рожденные при помощи ИКСИ, отставали в физическом развитии от нормы, однако это отставание нивелировалось к 5-летнему возрасту. При этом не было найдено корреляции физического развития детей с концентрацией ИФР-1 в сыворотке. Аналогичные данные были получены в Финляндии [17], а также в крупномасштабном европейском исследовании [19], включающем часть когорты детей датского исследования в возрасте 5 лет.

M. Celeen и соавт. [20] проанализировали показатели роста и массы детей в возрасте от 3 мес до 4 лет, рожденных при помощи ВРТ, и сравнив эти показатели с данными детей, зачатых спонтанно субфертильными парами. Было выявлено, что дети, рожденные с помощью ВРТ, имели более низкие показатели SDS роста, массы тела и ИМТ в возрасте 3 мес, а также более низкий показатель SDS массы тела и до 6 мес.

Для определения влияния самой процедуры ВРТ на рост детей были проведены исследования, которые учитывали факторы недоношенности и массы тела при рождении [21, 22]. H. Miles и соавт. [21], обследовав 69 детей, рожденных в результате переноса эмбрионов в свежем цикле, нашли, что в возрасте 5—6 лет они были выше детей из группы контроля (после поправки на возраст и рост родителей). При этом девочки в основной группе были выше мальчиков; также прослеживалась тенденция к более

высокому уровню ИФР-1 и ИФР-2 при высокой концентрации ИФРСБ-3. Исследование было выполнено с поправкой на рост родителей и исключением из группы сравнения детей, рожденных преждевременно и с низкой массой тела. После переноса криоконсервированных эмбрионов были получены аналогичные данные [22].

Исследование детей в возрасте 7—9 и 10—12 лет, включающее анкетный опрос участников, показало, что рост детей, родившихся после ЭКО и естественного зачатия, существенно не различался, несмотря на то, что дети 1-й группы рождались на более ранних сроках беременности (32 нед гестации) и с меньшей массой тела при рождении, чем дети контрольной группы [23].

Для подтверждения приведенных данных необходимы многоцентровые исследования с использованием современных статистических программ.

Половое развитие

Существенное внимание уделяется половому развитию и репродуктивной функции детей, рожденных в результате применения ВРТ. Так, ИКСИ применяется в основном для решения проблемы мужского бесплодия. Не исключено, что мальчики, рожденные при помощи ВРТ, могут наследовать нарушенную тестискулярную функцию своего отца. Влияет ли субфертильность родителей на репродуктивную функцию потомства, до конца неизвестно, так как большая часть соответствующего поколения все еще относительно молода.

Показано, что мальчики, рожденные при помощи ИКСИ, имеют более высокую частоту дефектов репродуктивной системы, у них снижен уровень тестостерона в сыворотке и в возрасте 3 мес нарушено отношение ЛГ/тестостерон [24, 25]. Однако в возрасте от 8 до 14 лет у большинства таких мальчиков размеры яичек и полового члена, как и концентрации АМГ и ингибина В в крови и тестостерона в слюне, соответствовали норме [26—28].

Согласно данным голландского исследования OMEGA [29], различия во времени начала лобкового оволосения у мальчиков и девочек, родившихся после применения ЭКО, и у детей контрольной группы отсутствуют, несмотря на более высокие концентрации ЛГ и ДГЭА-С в сыворотке крови девочек 1-й группы по сравнению с контролем. Кроме того, масса тела, рост и ИМТ детей, рожденных в результате ВРТ, а также костный возраст девочек этой группы не отличались от соответствующих показателей в группе контроля. Как у мальчиков, так и у девочек основной группы, обследованных в возрасте от 8 до 18 лет, признаки ускоренного полового созревания отсутствовали, хотя эти дети были меньше при рождении и рождались на более ранних сроках беременности.

Среди детей с задержкой внутриутробного развития в группе ВРТ в дальнейшем чаще отмечалось пре-

ждевременное половое созревание и повышение уровня ДГЭА-С в сыворотке, чем в контрольной группе [30]. Поэтому выявленные сдвиги могли быть связаны именно с задержкой внутриутробного развития, а не с самой процедурой ЭКО.

У девочек, родившихся в результате ИКСИ, появление лобкового оволосения и менархе происходило в соответствии с возрастом, тогда как развитие молочных желез несколько запаздывало по сравнению с их сверстницами, родившимися после естественного зачатия [31]. В американском исследовании [32], проводившемся путем анкетирования, не было зарегистрировано ни одного случая преждевременного лобкового оволосения либо раннего полового развития, и все основные показатели полового созревания формировались в соответствии с возрастными нормами (в этом исследовании отсутствовали группы контроля).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у детей, рожденных в результате ЭКО, повышается риск преждевременной активации надпочечников, несмотря на нормальные сроки полового развития. Не исключено также ускорение костного возраста у девочек в сочетании с увеличением концентраций ЛГ и ДГЭА-С в крови. Известно, связано ли это с определенной степенью задержки роста в этой когорте или с воздействием самой процедуры ЭКО [33].

Таким образом, пока еще недостаточно данных для однозначного ответа на вопрос, влияют ли ВРТ на половое и репродуктивное развитие детей. Требуется дальнейшего изучения и будущая фертильность этого поколения, особенно мужчин.

Эндокринный статус

В настоящее время эндокринный статус детей, рожденных при помощи ВРТ, остается в процессе изучения. Существуют единичные оценки тиреоидной функции. S. Sakka и соавт. [34] показали, что распространенность субклинического гипотиреоза (в отсутствие антитиреоидных антител) после применения ВРТ значительно выше, чем в общей популяции. Данный факт чрезвычайно важен, поскольку известно, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с высоким риском развития метаболического синдрома [33].

По данным A. Gkourogianni и соавт. [35], в группе ИКСИ уровень Т3 был значительно выше, чем у детей, зачатых естественным путем. Более высокая концентрация Т3 может быть связана с эпигенетической модификацией генной экспрессии во время преимплантационных манипуляций, а также с ускоренным превращением Т4 в Т3 у пациентов, страдающих ожирением [35]. Интересно, что повышения уровня Т3 не отмечалось у детей, которые были зачаты методом классического ЭКО; у таких детей чаще отмечался повышенный уровень ТТГ на фоне нормальных показателей Т3 и Т4 [34, 35].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что применение ВРТ повышает предрасположенность к заболеваниям щитовидной железы и нарушениям метаболических процессов в целом. Этот вопрос нуждается в более тщательном изучении.

Метаболические показатели и состояние сердечно-сосудистой системы

Существует мнение, что дети, рожденные при помощи ВРТ, имеют больший риск сердечно-сосудистых заболеваний в подростковом возрасте [36, 37].

Так, М. Ceelen и соавт. [36] обнаружили, что у детей, рожденных при помощи ВРТ, в возрасте от 8 до 18 лет повышены показатели систолического и диастолического артериального давления (109 ± 11 мм рт.ст. против 105 ± 10 мм рт.ст. и 61 ± 7 мм рт.ст. против 59 ± 7 мм рт.ст. соответственно), содержание глюкозы в плазме натощак ($5,0 \pm 0,4$ ммоль/л против $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л) и объем подкожной жировой клетчатки, по сравнению с группой контроля, сопоставимой по половозрастным признакам.

Кроме того, в возрасте от 6 до 10 лет дети, родившиеся недоношенными с очень низкой массой тела (<1500 г), в группе ВРТ были значительно крупнее детей из контрольной группы, хотя неизвестно, приведет ли в дальнейшем это увеличение массы тела к кардиометаболическим изменениям [15]. Существует мнение, что дети, быстро набиравшие массу тела в раннем возрасте, входят в группу риска развития повышенного артериального давления в более позднем возрасте [20].

В то же время данные о метаболическом профиле детей, рожденных при помощи ВРТ, крайне противоречивы. У таких детей отмечался более высокий уровень гликемии, тогда как содержание ЛПВП и триглицеридов значимо не отличалось от группы контроля [21, 30, 38].

U. Scherrer и соавт. [37] нашли, что у детей, рожденных при помощи ВРТ, толщина слоя интима-медиа сонной артерии и систолическое давление в легочной артерии были выше, чем в контрольной группе.

Таким образом, дети, рожденные при помощи ВРТ, имеют более высокие риски развития кардиометаболических расстройств, что приводит к хронизации процесса в более позднем возрасте и требует длительного наблюдения и своевременной коррекции развивающихся отклонений.

Состояние здоровья и самочувствие детей, рожденных в результате применения ВРТ

Дети, рожденные в результате применения ВРТ, переносят те же самые заболевания, что и дети, зачатые спонтанно [11, 17, 19, 31, 32, 39]. I. Plase и соавт. [39], сравнив состояние здоровья 66 доношенных детей от одноплодных беременностей, рожденных при помощи ИКСИ, 52 детей, рожденных после ЭКО, и 59 детей, зачатых естественным путем, не нашли ни-

каких различий между группами. Не различались и частота обращений за медицинской помощью (не считая физиотерапевтического лечения), частота возникновения детских и хронических заболеваний [11, 24].

A. Ludwig и соавт. [24] сообщили, что физическое здоровье детей в возрасте 5,5 года, рожденных при помощи ИКСИ, сопоставимо со здоровьем детей, зачатых естественным путем, но частота урогенитальных операций (в основном по поводу крипторхизма) у мальчиков, рожденных при помощи ИКСИ, была значительно выше. При исследовании показателей здоровья и хронических заболеваний у молодых людей в возрасте от 18 до 26 лет, рожденных при помощи ВРТ, Н. Beydoun и соавт. [32] получили данные, сопоставимые с общей популяцией.

Однако, по данным многоцентрового когортного исследования [19], охватывающего 540 детей, рожденных с помощью ИКСИ, 437 — с помощью ЭКО и 538, зачатых естественным путем, у детей, рожденных при помощи ВРТ, повышен риск заболеваний в детском возрасте, операций и состояний, требующих медицинской помощи, а также частота госпитализаций в специализированные учреждения.

При длительном наблюдении за детьми, появившимися на свет в результате ВРТ (после переноса двух или трех эмбрионов), S. Koivurova и соавт. [40] нашли, что такие дети чаще и на более длительные сроки госпитализировались в стационары, чем дети, зачатые естественным путем. Следует отметить, что авторы не учитывали случаи преждевременного рождения детей. Возможно, что родители детей, родившихся при помощи ВРТ, более внимательно относились к любым признакам заболеваний своего потомства.

В 2010 г. Н. Beydoun и соавт. [32] опубликовали данные самого продолжительного исследования, которое проводилось путем анкетирования людей, рожденных посредством применения ВРТ (средний возраст когорты составил 21,2 года). Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии повышения частоты хронических кардиометаболических, респираторных, неврологических, желудочно-кишечных и мочеполовых заболеваний, а также поражений скелетной мускулатуры и нарушений репродуктивной функции. В то же время отмечалось увеличение частоты депрессивных состояний и потребления алкоголя женщинами.

Врожденные пороки развития

Высказывается мнение, что среди детей, родившихся в результате применения ВРТ, повышена частота врожденных пороков развития. Вероятность развития врожденных аномалий несколько возрастает даже при естественном зачатии у потомства женщин с нарушениями репродуктивной функции, а также у детей, родившихся после слабой стимуляции яичников или при использовании внутриматочной

Врожденные пороки развития (ВПР) у детей, рожденных после ВРТ

Тип ВПР	Отношение шансов нарушений при ВРТ относительно самопроизвольной беременности	Примечание
Все типы ВПР	1,01—1,5	Риски для групп ЭКО и ИКСИ одинаковы
Нарушения строения сердечно-сосудистой системы	2—4	Увеличена вероятность формирования дополнительных перегородок
Дефекты нервной трубки	5	
Волчья пасть, заячья губа	2	
Урогенитальные дефекты	2—5	Особенно гипоспадии в группе ИКСИ
Нарушения импринтинга	3—9	Особенно синдром Беквита—Видемана

инсеминации [8]. Одной из причин этого могут быть генетические особенности родительской пары, нуждающейся в использовании ВРТ, а другой — медицинские вмешательства, необходимые для обеспечения зачатия (например, контролируемая гиперстимуляция яичников или состав среды для культивирования эмбриона).

По данным рабочей группы ESHRE (Европейская ассоциация репродуктологов) 2014 г., риск рождения ребенка с врожденными аномалиями развития у субфертильной пары на 29% выше, чем у фертильной, и возрастает до 34%, если субфертильная пара использует для зачатия технологии ВРТ [41]. По результатам метаанализа, относительный риск врожденных пороков развития в соответствующих случаях колеблется от 1,01 до 1,4.

J. Wen и соавт. [42] провели анализ 46 исследований, оценивающих относительный риск пороков развития у детей, рожденных после применения ЭКО и ИКСИ (совокупная выборка составила 124 468 детей). Статистически значимой разницы между результатами применения двух методов выявлено не было. Различий между группами ЭКО и ИКСИ не находили и другие исследователи, хотя отмечался увеличенный риск формирования дефектов развития урогенитальной области при использовании тестикулярных сперматозоидов [43, 44].

Относительный риск врожденных пороков развития в группе ИКСИ-ТЕЗЕ (извлечение сперматозоидов из ткани яичка) составлял 1,54 и 1,3 в группе ИКСИ по сравнению с фертильной популяцией [45]. Топический анализ врожденных пороков развития у детей, рожденных с помощью ВРТ, представлен в **таблице**.

По данным ряда исследований [9, 19], риск развития врожденных пороков развития в большей степени определяется генетическими характеристиками пары, прибегающей к ЭКО, чем микроманипуляциями с гаметам. Так, например, мужчина с пониженной оплодотворяющей способностью сперматозоидов, используемых для интрацитоплазматической инъекции, может иметь сына с неопустившимися яичками вскоре после рождения, у которого в последующем возникнут нарушения свойств сперматозоидов, уменьшатся размеры яичек и возрастет риск развития рака яичек. Все эти риски являются следствием генетических характеристик данного челове-

ка, а не особенностей процедуры ЭКО, в результате которой произошло его зачатие.

Кроме того, по данным крупномасштабного исследования, проведенного в Китае, включавшего 15 405 случаев ВРТ, общий показатель врожденных пороков составил 1,23%, что соответствовало общепопуляционному уровню по стране (1,35%) [46].

Н.Н. Волеводз и соавт. [47] сравнили частоту врожденных пороков развития (ВПР) среди 153 детей, рожденных в результате применения ВРТ, и 121 ребенка, зачатого естественным путем. В группе ВРТ от многоплодной беременности родились 39 (25,5%) детей; от одноплодной беременности — 114 (74,5%). В группе естественно зачатых детей от одноплодной беременности родились 113 (93,4%) детей; от двухплодной — 8 (6,6%). Частота врожденных пороков развития у детей 1-й группы составила 2,6%, а в группе сравнения — 2,5%. Таким образом, не выявлено значимой разницы между частотой ВПР у детей, рожденных в результате ВРТ и естественного зачатия.

Вопрос о том, связан ли повышенный риск врожденных пороков после ВРТ с причинами бесплодия или непосредственно с самой процедурой ВРТ остается дискуссионным.

Риск онкологических заболеваний

С увеличением количества детей, родившихся с помощью применения ВРТ, появились сообщения о риске развития у них эмбриональных опухолей, лейкозов, нейробластомы, гистиоцитомы, ретинобластомы [15]. Анализ всех случаев ретинобластомы, зарегистрированных в Нидерландах на протяжении 12-летнего периода, не подтвердил эти подозрения. Когортные исследования, проводившиеся в Австралии, Голландии и Израиле, также не выявили увеличения риска развития рака на основании анализа генетических связей [33].

Последующие когортные исследования были проведены в Швеции с целью выявления всех потенциальных факторов, которые могли бы повышать риск возникновения рака в детском возрасте. Было установлено, что относительный риск рака в детском возрасте у детей, родившихся после использования ЭКО, составляет 1,42 (95% доверительный интервал 1,09—1,87) при явном преобладании гематологических злокачественных опухолей и особенно гистиоцитоза [48, 49].

К числу других факторов, обнаруживающих значимую ассоциацию с риском раннего развития рака, можно отнести недоношенность, массу тела при рождении более 4,5 кг и низкую оценку по шкале Апгар. Несколько более ранних исследований продемонстрировали связь избыточной массы тела при рождении, асфиксии новорожденных и ее разрешения посредством искусственной вентиляции легких с развитием рака в более поздние периоды жизни у детей, родившихся в результате естественного зачатия [33].

Вопреки мнению В. Kallen и соавт. [48, 49], имеющиеся в настоящее время данные указывают на то, что дети, рожденные в результате ВРТ, не входят в группу повышенного риска развития рака. Для надежного подтверждения повышенного риска рака в таких случаях потребовалось бы создать группу, насчитывающую почти 20 000 детей.

Эпигенетические нарушения

Эпигенетика изучает изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванные механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток, а также могут передаваться следующим поколениям. Примерами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов.

В процессы роста и развития плода вовлечено большинство генов. Нарушение импринтинга может вызывать различные пороки развития и заболевания [50]. С 2002 г. публикуются опасения повышенного риска нарушения импринтинга (таких как синдром Беквита—Видемана, синдром Ангельмана и ретинобластома) у детей, рожденных при помощи применения ВРТ [10].

Показано, что ВРТ влияют на ген импринтинга; клиническая картина синдрома LOF у овец и крупного рогатого скота напоминала синдром Беквит—Видемана у человека [15].

S. Katari и соавт. [51] проанализировали более 700 генов из клеток пуповинной крови и плаценты и не нашли значительных изменений в уровне метилирования CpG сайтов у детей, рожденных в результате применения ВРТ. Часть этих изменений была связана с нарушением генной транскрипции, и некоторые из генов были причастны к хроническим нарушениям обмена веществ, таких как ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Некоторые авторы [15] предполагают, что субфертильное состояние родителей может влиять на изменения импринтинга.

Применение преимплантационной генетической диагностики при использовании ИКСИ решает ряд проблем, но полностью исключить возможность нарушений геномного импринтинга невозможно, так как нарушение метилирования ДНК чаще происходит в процессе гаметогенеза. Многие авторы [52] считают, что повышенный риск синдрома Беквита—

Видемана при использовании ВРТ связан с нарушениями геномного импринтинга уже в гаметах, а не при проведении манипуляций ВРТ.

Однако до настоящего времени неизвестно, влияет ли ВРТ на процесс импринтинга у детей, рожденных при помощи данных технологий. Необходимы более масштабные исследования с длительным наблюдением за такими детьми.

Неврологические последствия и психосоматическое развитие

По данным Национального регистра рождаемости и нетрудоспособности Швеции, у детей, родившихся в результате одноплодной беременности после применения ВРТ, риск заболевания детским церебральным параличом (ДЦП) почти в 5 раз выше, чем у детей, зачатых естественным путем. Однако после внесения поправок на недоношенность и низкая масса тела при рождении это различие исчезает; точно так же исчезают различия в частоте задержки умственного и общего развития, а также в частоте расстройств поведения [12]. Эти наблюдения дают основание считать, что неврологические последствия при использовании ВРТ обусловлены не столько воздействием данной технологии, сколько сопутствующими неблагоприятными перинатальными факторами [12].

Проведенное в Дании проспективное исследование [53] подтвердило связь ДЦП с применением ВРТ при учете случаев преждевременных родов и многоплодных беременностей (отношение шансов 2,30, 95% доверительный интервал 1,12—4,73).

В 2009 г. D. Hvidtjorn и соавт. [54] опубликовали результаты метаанализа данных о связи развития ДЦП, задержки психомоторного развития, возникновения аутизма, формирования поведенческого статуса со всеми формами лечения бесплодия. В большинстве исследований наблюдалось значимое увеличение частоты развития ДЦП у детей, родившихся в результате применения ВРТ, при большом количестве многоплодных беременностей. После отбора случаев одноплодной беременности относительный риск ДЦП у детей, рожденных в результате применения ВРТ, составил 1,82 (1,31—2,52). Однако при анализе не учитывались другие перинатальные факторы, такие как задержка роста и недоношенность [55]. В более ранних исследованиях риск ДЦП составлял 2,18 (1,71—2,77), что, вероятнее всего, обусловлено улучшением работы неонатальной службы [55].

По мнению некоторых авторов [56], существенное влияние на частоту ДЦП у детей, родившихся после одноплодной беременности, оказывают недоношенность и синдром «исчезновения близнеца» после переноса двух эмбрионов. Хотя в Австралии, где подсадка одного эмбриона используется очень широко, практически любой случай ДЦП ассоциируется в первую очередь с низкой массой тела при рождении или преждевременными родами.

D. Hvidtjorn и соавт. [54, 57] подтвердили увеличение числа документированных случаев аутизма после применения ВРТ. Однако критерии диагностики аутизма сильно варьируют [54]. Кроме того, выяснилось, что у детей с аутизмом матери были старше, чаще первородящие, курили; дети от таких матерей рождались преждевременно и с низкой массой тела. Именно эти осложняющие факторы могли обуславливать ассоциацию между развитием аутизма и применением ВРТ [57].

Большинство публикаций, проанализированных D. Hvidtjorn [57], свидетельствовали об отсутствии различий в уровне умственного развития у детей, родившихся в результате ВРТ и естественного зачатия.

В продолжение голландского исследования OMEGA [56, 58] сравнивали успеваемость школьников и потребность в дополнительных занятиях у детей, родившихся после одноплодной беременности в результате применения ВРТ, и зачатых естественным путем. Исследование не выявило никакой разницы между детьми на уровне начального и/или среднего школьного образования.

Что касается синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), то частота данного синдрома у детей, рожденных с помощью ВРТ, в школьном возрасте не отличается от таковой у детей, рожденных после естественного зачатия [59]. Однако СДВГ нередко диагностируется у детей, рожденных более молодыми женщинами, курящими и пережившими период вынужденной бездетности, имеющими высокий ИМТ, перенесшими преэклампсию или кесарево сечение, а также у преждевременно родившихся детей с задержкой внутриутробного развития. Таким образом, СДВГ обусловлен скорее вышеперечисленными осложняющими факторами, чем самой процедурой ВРТ [60].

Получены обнадеживающие сведения об отсутствии повышенного риска ухудшения нейрокогнитивных функций, отклонений в поведении в подростковом возрасте, снижения успеваемости в школе или уровня жизни у детей, родившихся в результате применения ВРТ. Кроме того, ряд данных [56] позволяет предположить, что такие дети могут даже лучше

успевать в школе, чем их сверстники, родившиеся в результате естественного зачатия, хотя это отличие, скорее всего, является следствием разного уровня образования родителей.

Любая возможная ассоциация ВРТ с ДЦП, аутизмом или СДВГ требует подтверждения, поскольку эти состояния очень часто развивается у детей, родители которых имеют нарушения репродуктивной функции, но не прибегают к применению ВРТ [56].

Заключение

Различия в физическом здоровье детей, родившихся в результате ВРТ и естественного зачатия, обусловлены неблагоприятным воздействием факторов, ассоциирующихся с многоплодной беременностью и недоношенностью, а не самими процедурами ЭКО. Опубликованы обнадеживающие результаты относительно отдаленных последствий ВРТ в плане риска развития рака в детском возрасте и ухудшения качества жизни. Тем не менее есть основания считать, что факторы риска сердечно-сосудистых и метаболических расстройств, проявляющиеся в детском возрасте, могут усугубляться в течение последующей жизни и приводить к хроническим кардиометаболическим заболеваниям. Вопрос о фертильной способности мужчин популяции ВРТ остается открытым.

Дополнительная информация

Информация о финансировании. Поисково-аналитическая работа и подготовка рукописи проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Концепция и дизайн работы — И.И.Дедов, З.С. Зюзикова, Н.Н. Волеводз; предоставление материалов исследования — Н.Н. Волеводз, З.С. Зюзикова, Е.И. Дегтярева; сбор и обработка материала — З.С. Зюзикова, Н.Н. Волеводз; написание текста — З.С. Зюзикова, Н.Н. Волеводз, О.Р. Григорян; редакция текста, внесение ценных замечаний — Н.Н. Волеводз, З.С. Зюзикова, О.Р. Григорян. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Wang Ya, Macalodow A, Hayward I, et al. *Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand* 2009. Canberra: Aihw; 2011.
- Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, et al. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013;310(1):75-84. doi: 10.1001/Jama.2013.7222
- Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on us population-based studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):270-281. doi: 10.1016/J.Ajog.2017.03.012
- European Society of human reproduction and embryology. *Art Fact Sheet*. Eshre; 2011.
- Norman RJ. The power of one and its cost. *Med J Aust*. 2011; 195(10):564-565. doi: 10.5694/mja11.11283
- Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. *ВРТ в России. Отчет за 2015 г.* В кн.: Российская Ассоциация Репродукции Человека. *Регистр ВРТ. Отчет за 2015 г.* СПб. 2017. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. *VRT v Rossii. Otchet za 2015*. In: Russian association of human reproduction. *Registr VRT. Otchet za 2015*. Saint-Petersburg 2017. (In Russ.)].
- Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(1):67-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.08.004
- Hansen M, Bower C, Milne E, et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects — a systematic review. *Hum Reprod*. 2005;20(2):328-338. doi: 10.1093/Humrep/Deh593

9. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1803-1813. doi: 10.1056/Nejmoa1008095
10. Laprise SL. Implications of epigenetics and genomic imprinting in assisted reproductive technologies. *Mol Reprod Dev.* 2009;76(11):1006-1018. doi: 10.1002/Mrd.21058
11. Belva F, Henriët S, Liebaers I, et al. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born >or=32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod.* 2007;22(2):506-515. doi: 10.1093/Humrep/De1372
12. 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: 10.1016/s0140-6736(02)07674-2
13. Wang YA, Sullivan EA, Healy DL, Black DA. Perinatal outcomes after assisted reproductive technology treatment in Australia and New Zealand: single versus double embryo transfer. *Med J Aust.* 2009;190(5):234-237.
14. Fleming TP, Velazquez MA, Eckert JJ, et al. Nutrition of females during the peri-conceptional period and effects on foetal programming and health of offspring. *Anim Reprod Sci.* 2012;130(3-4):193-197. doi: 10.1016/j.anireprosci.2012.01.015
15. Lu YH, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013;14(5):359-371. doi: 10.1631/jzus.B1200348
16. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O, et al. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril.* 2011;95(3):959-963. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1075
17. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2136-2141. doi: 10.1093/humrep/dem150
18. 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: 10.1210/Jc.2006-0701
19. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod.* 2005;20(2):413-419. doi: 10.1093/humrep/deh592
20. Ceelen M, Van Weissenbruch MM, Prein J, et al. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8—18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2788-2795. doi: 10.1093/humrep/dep273
21. Miles HL, Hofman PL, Peek J, et al. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3441-3445. doi: 10.1210/Jc.2006-2465
22. Green MP, Mouat F, Miles HL, et al. Anthropometric and endocrine differences exist between children conceived after the transfer of a fresh or thawed embryo compared to naturally conceived controls. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50:25.
23. Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(1):144-149. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.10.006
24. Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, et al. Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study. *Fertil Steril.* 2009;91(1):115-124. doi: 10.1016/J.Fertnstert.2007.11.037
25. Mau Kai C, Main KM, Andersen AN, et al. Reduced serum testosterone levels in infant boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2598-2603. doi: 10.1210/jc.2007-0095
26. De Schepper J, Belva F, Schiettecatte J, et al. Testicular growth and tubular function in prepubertal boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Horm Res.* 2009;71(6):359-363. doi: 10.1159/000223421
27. Belva F, Bonduelle M, Painter RC, et al. Serum inhibin B concentrations in pubertal boys conceived by ICSI: first results. *Hum Reprod.* 2010;25(11):2811-2814. doi: 10.1093/humrep/deq249
28. Belva F, Bonduelle M, Schiettecatte J, et al. Salivary testosterone concentrations in pubertal ICSI boys compared with spontaneously conceived boys. *Hum Reprod.* 2011;26(2):438-441. doi: 10.1093/humrep/deq345
29. Ceelen M, Van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod.* 2008;23(12):2791-2798. doi: 10.1093/humrep/den309
30. Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, et al. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1693-1699. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.049
31. Belva F, Roelants M, Painter R, et al. Pubertal development in ICSI children. *Hum Reprod.* 2012;27(4):1156-1161. doi: 10.1093/humrep/des001
32. Beydoun HA, Sicignano N, Beydoun MA, et al. A cross-sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2043-2049. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.023
33. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: part I — general health outcomes. *Hum Reprod Update.* 2013;19(3):232-243. doi: 10.1093/humupd/dms062
34. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, et al. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1338-1341. doi: 10.1210/jc.2008-1624
35. Gkourogianni A, Kosteria I, Telonis AG, et al. Plasma metabolic profiling suggests early indications for predisposition to latent insulin resistance in children conceived by ICSI. *Plos One.* 2014;9(4):E94001. doi: 10.1371/journal.pone.0094001
36. Ceelen M, Van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Cardio-metabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1682-1688. doi: 10.1210/jc.2007-2432
37. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation.* 2012;125(15):1890-1896. doi: 10.1161/circulationaha.111.071183
38. Ceelen M, Van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1662-1673. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.005
39. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1388-1397. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.06.004
40. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2136-2141. doi: 10.1093/humrep/dem150 = 17!!!
41. Group ECW. Birth defects and congenital health risks in children conceived through assisted reproduction technology (ART): a meeting report. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(8):947-958. doi: 10.1007/s10815-014-0255-7
42. Wen J, Jiang J, Ding C, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97(6):1331-1337, E1331-E1334.

- doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.053
43. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J*. 2011;32(4):500-508. doi: 10.1093/eurheartj/ehq440
 44. Rimm AA, Katayama AC, Katayama KP. A Metaanalysis of the Impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(8):699-705. doi: 10.1007/s10815-011-9583-z
 45. Pontesilli M, Painter Rc, Grooten Ij, et al. Subfertility and assisted reproduction techniques are associated with poorer cardiometabolic profiles in childhood. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(3):258-267. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.006
 46. Yan J, Huang G, Sun Y, et al. Birth defects after assisted reproductive technologies in China: analysis of 15,405 offspring in seven centers (2004 to 2008). *Fertil Steril*. 2011;95(1):458-460. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.024
 47. Волеводз Н.Н., Зюзикова З.С., Григорян О.Р., Дегтярева Е.И. Вспомогательные репродуктивные технологии: анализ частот врожденных пороков развития у детей. *Международный конгресс «Большие акушерские и неонатальные синдромы — патофизиология и клиническая практика»*. Санкт-Петербург. 2017 декабрь 14-16. [Volevodz NN, Zyuzikova ZS, Grigoryan OR, Degtyareva EI. Vspomogatel'nye Reprodukivnye Tekhnologii: Analiz chastoty vrozhdennykh porokov razvitiya u detey. In: *Proceedings of the International congress «Large obstetrical and neonatal syndromes — pathophysiology and clinical practice»*. Saint-Petersburg. 2017 Dec 14-16. (In Russ.)].
 48. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: hild morbidity including cancer risk. *Fertil Steril*. 2005;84(3):605-610. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.035
 49. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2010;126(2):270-276. doi: 10.1542/peds.2009-3225
 50. Tomizawa S, Sasaki H. Genomic imprinting and its relevance to congenital disease, infertility, molar pregnancy and induced pluripotent stem cell. *J Hum Genet*. 2012;57(2):84-91. doi: 10.1038/jhg.2011.151
 51. Katari S, Turan N, Bibikova M, et al. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo. *Hum Mol Genet*. 2009;18(20):3769-3778. doi: 10.1093/hmg/ddp319
 52. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., и др. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиций педиатрии. // *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. — 2015. — Т. 70. — № 3. — С. 307—314. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Medical and social problems of assisted reproductive technologies from the perspective of pediatrics. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(3):307-314. (In Russ.)]. doi:10.15690/vramn.v70i3.1326
 53. Zhu JL, Hvidtjorn D, Basso O, et al. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Hum Reprod*. 2010;25(12):3142-3145. doi: 10.1093/humrep/deq206
 54. Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, et al. Cerebral palsy, Autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and metaanalysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(1):72-83. doi: 10.1001/archpediatrics.2008.507
 55. Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развития детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. // *Российский Вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т. 59. — № 5. — С. 15—25. [Keshishyan ES, Tsaregorodtsev AD, Ziborova MI. The health status of children born after in vitro fertilization. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2014;59(5):15-25. (In Russ.)].
 56. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II — mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):244-250. doi: 10.1093/humupd/dmt002
 57. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, et al. 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: 10.1136/jech.2009.093823
 58. Wagenaar K, Van Weissenbruch MM, Knol DL, et al. Behavior and socioemotional functioning in 9—18-year-old children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1907-1914. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.026
 59. Wagenaar K, Van Weissenbruch MM, Knol DL, et al. Information processing, attention and visual motor function of adolescents born after in vitro fertilization compared with spontaneous conception. *Hum Reprod*. 2009;24(4):913-921. doi: 10.1093/humrep/den455
 60. Kallen AJ, Finnstrom OO, Lindam AP, et al. Is there an increased risk for drug treated attention deficit/hyperactivity disorder in children born after in vitro fertilization? *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(3):247-253. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.12.004

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зюзикова Зинаида Сергеевна [Zinaida S. Zyuzikova, MD, PhD student]; адрес: Россия, 119991, Москва, Трубецкая улица, д.8, с.2 [address: 8-2 Trubetskaya street, Moscow, 119991, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6709-8231>; eLibrary SPIN: 6731-8990; e-mail: zyuzikova.z.s@gmail.com

Волеводз Наталья Никитична — проф. [Natalya N. Volevodz, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>; eLibrary SPIN: 1127-0933; e-mail: nnvolevodz@mail.ru

Григорян Ольга Рафаэлевна — проф. [Olga R. Grigoryan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; eLibrary SPIN: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Дегтярева Елена Ивановна — к.м.н. [Elena I. Degtyareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8341-4449>; eLibrary SPIN: 5641-6913; e-mail: eidegtyareva@gmail.com

Дедов Иван Иванович — акад. РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 28.11.2017. Одобрена к публикации: 05.04.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Дегтярева Е.И., Дедов И.И. Состояние здоровья детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий: позиция эндокринолога. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 4. — С. 235-243. doi: 10.14341/probl9470

TO CITE THIS ARTICLE:

Zyuzikova ZS, Volevodz NN, Grigoryan OR, Degtyareva EI, Dedov II. The state of health of children conceived by assisted reproductive technologies: the position of endocrinologist. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):235-243. doi: 10.14341/probl9470