

Опухоли головы и шеи и вспомогательные репродуктивные технологии: социально-правовой аспект

Н.А. Огнерубов

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Советская, 93

Контакты: Николай Алексеевич Огнерубов ognerubov_n.a@mail.ru

Введение. В настоящее время на долю беременностей, ставших результатом применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), приходится 1,7–4,0 %. Непосредственные и отдаленные результаты внедрения ВРТ требуют общественной и, что особенно важно, правовой оценки. Данные литературы свидетельствуют о риске развития у детей, зачатых с помощью ВРТ, как врожденных уродств, так и злокачественных опухолей головы и шеи.

Цель исследования — изучить данные научной литературы по проблеме возникновения злокачественных опухолей головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ, и по вопросу о правовой охране эмбриона.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 42 источников, опубликованных в 1995–2019 гг., из них 33 иностранных и 9 русскоязычных.

Результаты. Более ранние исследования свидетельствуют о наличии у детей, зачатых с помощью ВРТ, повышенного риска возникновения раковых опухолей, в том числе в области головы и шеи — опухолей центральной нервной системы и ретинобластом. В недавних публикациях сообщается об отсутствии статистически значимых различий в распространенности злокачественных опухолей среди детей, рожденных с помощью ВРТ и зачатых естественным путем. Тем не менее риск развития опухолей головы и шеи у зачатых путем экстракорпорального оплодотворения выше. Анализ российского и международного законодательства показал, что правовой статус эмбриона рассматривается по-разному в зависимости от того, развивается он *in vivo* или *in vitro*.

Заключение. Дети, зачатые с помощью ВРТ, имеют более высокий риск развития злокачественных опухолей головы и шеи, среди которых преобладают опухоли центральной нервной системы и ретинобластома. Правовой статус эмбриона отличается в зависимости от того, развивается он *in vitro* или *in vivo*.

Ключевые слова: злокачественные опухоли головы и шеи, вспомогательные репродуктивные технологии, эмбрион человека, правовой статус, преступления

Для цитирования: Огнерубов Н.А. Опухоли головы и шеи и вспомогательные репродуктивные технологии: социально-правовой аспект. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):90–6.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-90-96



Head and neck tumors and assisted reproductive technologies: social and legal aspects

N.A. Ognerubov

G.R. Derzhavin Tambov State University; 93 Sovetskaya St., Tambov 392000, Russia

Background. Currently, the proportion of pregnancies obtained by assisted reproductive technologies (ARTs) reaches 1.7–4.0 %. Short-term and long-term results of ART implementation require public and, most importantly, legal assessment. Some publications suggest higher risks of congenital deformities and head and neck cancers in children conceived by ART.

Objective: to review publications analyzing the problem of head and neck cancers in children conceived by ART and legal protection of the embryo.

Materials and methods. We performed retrospective analysis of 42 articles published in 1995–2019, including 33 foreign and 9 Russian articles.

Results. Earlier studies have demonstrated that children conceived by ART have an increased risk of cancers, including head and neck cancers, such as central nervous system tumors and retinoblastoma. Recent publications have shown no significant differences in the prevalence of malignant tumors between children born after ART and children conceived naturally. Nevertheless, the risk of developing head and neck tumors is higher in children after ART. The analysis of Russian and international legislation has demonstrated that the legal status of an embryo differs depending on whether it develops *in vivo* or *in vitro*.

Conclusion. Children conceived by ART are at higher risk of malignant head and neck tumors, primarily central nervous system tumors and retinoblastoma. The legal status of an embryo depends on whether it develops *in vivo* or *in vitro*.

Key words: head and neck cancers, assisted reproductive technologies, human embryo, legal status, crimes

For citation: Ognerubov N.A. Head and neck tumors and assisted reproductive technologies: social and legal aspects. Opuhholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(3):90–6. (In Russ.).

Введение

Для лечения бесплодия с конца прошлого столетия стали успешно применять вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Это технологии воздействия на яйцеклетку и сперматозоиды *in vitro* с целью воспроизводства человека. Они включают индукцию овуляции, экстракорпоральное оплодотворение, использование донорских яйцеклеток или эмбрионов, внутриматочную инсеминацию, интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов, суррогатное материнство [1, 2].

В последние годы роль ВРТ в решении проблемы бесплодия значительно усилилась, о чем свидетельствует число детей, зачатых и рожденных с их применением. В США на их долю приходится 1,7 %, а в европейских странах и Австралии – 4,3 % новорожденных [3, 4]. Такое бурное развитие и широкое применение ВРТ привлекает все большее внимание исследователей различных специальностей, поскольку хорошо известно, что экстракорпоральное оплодотворение связано с различными неблагоприятными исходами, такими как высокий риск преждевременных родов, развития врожденных дефектов, уродств, генетических аномалий и меньший вес при рождении [5–9]. Генетические мутации создают также повышенный риск развития злокачественных опухолей у детей, в том числе внутриутробного [10, 11].

В настоящее время выявляют все больше генетических причин возникновения репродуктивных патологий, так как многие пациенты проходят дополнительный генетический скрининг [12].

В связи с этим возникает вопрос о вкладе ВРТ в развитие врожденных аномалий и злокачественных опухолей у детей, т. е. о частоте генетических нарушений ятрогенного характера. Актуален вопрос о том, в какой степени могут повредить гаметы или эмбрионы лекарственные препараты для стимуляции овуляции и поддержания лютеиновой фазы эндометрия, а также механические манипуляции – забор яйцеклеток, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов, культивирование эмбрионов и их криоконсервация.

Внедрение новых ВРТ требует убедительных доказательств эффективности, безопасности и рентабельности их применения, а также долгосрочного наблюдения для сбора клинических данных об отдаленном их влиянии.

У новорожденных, зачатых путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, риск развития врожденных пороков выше, чем у детей, зачатых естественным путем (8,7 и 6,1 % соответственно). Ученые связывают это с влиянием отцовских и материнских факторов, однако не исключают и возможного вклада данной репродуктивной технологии [11].

М. Hansen и соавт. в 2002 г. оценили распространенность врожденных дефектов у детей, родившихся

в 1993–1997 гг. в Западной Австралии. Оказалось, что риск развития врожденных дефектов у детей, зачатых путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов или экстракорпорального оплодотворения, в 2 раза выше, чем у детей, зачатых естественным путем [13].

Цель данного исследования – изучить данные научной литературы по проблеме возникновения злокачественных опухолей головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ, и по вопросу о правовой охране эмбриона.

Проведен ретроспективный анализ данных 42 источников, опубликованных в 1995–2019 гг., из них 33 иностранных и 9 русскоязычных.

Риск врожденных пороков

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ВРТ могут увеличить частоту врожденных пороков развития на 25–58 % [14, 15].

Дети, зачатые и рожденные с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, имеют более высокий риск развития врожденных пороков, чем предполагалось ранее. Так, S. Maug в 2010 г. изучила результаты родов в 33 медицинских центрах Франции, где применялись ВРТ в 2003–2007 гг. Проанализированы сведения о 15 162 детях. Врожденные пороки развития у детей, зачатых при помощи ВРТ, встречаются на 4,2 % чаще, чем у детей, зачатых естественным путем [16].

В 2017 г. Н. Hoorsan и соавт. опубликовали результаты метаанализа, посвященного последствиям применения ВРТ. С этой целью они использовали данные 8 мировых баз данных и 4 баз научной информации за 2005–2015 гг. (всего 339 статей). Риск развития врожденных аномалий у детей, зачатых с помощью ВРТ, оказался на 53 % выше, чем у детей, зачатых естественным путем, различия при этом были статистически значимыми. Подгрупповой метаанализ показал, что риск развития пороков сердца, центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата и урогенитальных пороков выше соответственно на 43, 36, 35 и 58 %, а риск развития хромосомных нарушений – на 14 %, чем у детей, зачатых естественным путем. Эти различия в уровне риска статистически значимы [15].

Данные публикаций последних лет противоречивы. Достаточно часто они отрицают наличие повышенного риска развития врожденных аномалий у детей, зачатых с помощью ВРТ.

В 2018 г. группа исследователей из Флориды опубликовала результаты ретроспективного исследования роли ВРТ как фактора риска развития врожденных дефектов головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ и естественным путем. Они показали, что общая частота врожденных пороков развития была выше у детей, зачатых естественным путем, по сравнению с детьми, рожденными с помощью ВРТ, – соответственно

5,41 и 1,74 %, отношение шансов составило 0,31, а относительный риск наличия любого из дефектов головы и шеи при применении ВРТ – 1,04. Авторы пришли к выводу, что, по-видимому, риск возникновения врожденных дефектов головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ, не повышен [17].

Риск развития опухолей

В 1995 г. А. Toren и соавт. описали случай врожденной гепатобластомы и случай врожденной светлоклеточной саркомы почки у детей в возрасте 12 и 18 мес, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения. Авторы указывают на наличие причинно-следственных взаимоотношений между проведением экстракорпорального оплодотворения и развитием врожденных онкозаболеваний. Они считают, что основные этапы экстракорпорального оплодотворения, а именно стимуляция овуляции или сперматогенеза гормональными препаратами, различные манипуляции на половых клетках и оплодотворенной яйцеклетке с последующим сохранением беременности с помощью прогестерона, оказывают канцерогенный эффект на плод [18].

В последующие годы росло количество публикаций, посвященных развитию онкологических заболеваний у детей, зачатых с применением ВРТ. Так, в 2013 г. М. Hargreave и соавт. опубликовали результаты мета-анализа, посвященного проблеме риска развития рака у детей после применения ВРТ. По данным этого мета-анализа, у детей, зачатых и рожденных после лечения бесплодия у родителей, был повышен риск развития всех видов рака в 1,33 раза, рака центральной нервной системы – в 1,88 раза, нейробластом – в 4,04 раза, ретинобластом – в 1,62 раза, других солидных опухолей – в 2,19 раза, гематологических заболеваний – в 1,59 раза. Наиболее высоким был риск развития нейробластом. Результаты этого крупнейшего на сегодняшний день метаанализа свидетельствуют о наличии связи между лечением бесплодия с использованием ВРТ и развитием рака у потомства [19].

Мы обобщили данные публикаций о повышении риска возникновения опухолей головы и шеи у детей, зачатых с помощью ВРТ (см. таблицу). Большинство исследований охватывают ранний период внедрения ВРТ и основаны на достаточно коротком наблюдении за рожденными детьми.

Данные публикаций последних лет достаточно часто отрицают наличие повышенного риска развития рака у детей, зачатых с помощью ВРТ.

Так, в феврале 2019 г. М. Spaan и соавт. опубликовали результаты национального когортного исследования, проведенного в Нидерландах за период с 1980 по 2001 г. [28]. Они показали, что риск заболевания раком у детей, зачатых с применением ВРТ, не был повышен по сравнению с риском в общей популяции,

Риск развития злокачественных опухолей головы и шеи у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий
Risk of head and neck cancer in children conceived by assisted reproductive technologies

Публикация Publication	Опухоль Tumor	Число случаев Number of cases	Коэффициент риска Risk coefficient
White L. и соавт. [20] White L. et al. [20]	Опухоли ЦНС CNS tumors	3	21,43
	Нейробластома Neuroblastoma	2	20,00
	Медулло-бластома Medulloblastoma	1	25,00
Michalek A.M. и соавт. [21] Michalek A.M. et al. [21]	Нейробластома Neuroblastoma	5	10,40
Olshan A.F. и соавт. [22] Olshan A.F. et al. [22]	Нейробластома Neuroblastoma	28	1,10
Brinton L.A. и соавт. [23] Brinton L.A. et al. [23]	Опухоли ЦНС CNS tumors	3	0,26
Mallol-Mesnard N. и соавт. [24] Mallol-Mesnard N. et al. [24]	Опухоли ЦНС CNS tumors	11	1,10
Marees T. и соавт. [25] Marees T. et al. [25]	Ретино-бластома Retinoblastoma	7	2,54
Källén B. и соавт. [26] Källén B. et al. [26]	Опухоли ЦНС CNS tumors	15	1,85
	Ретино-бластома Retinoblastoma	2	1,60
Foix-L'Helias L. и соавт. [27] Foix-L'Helias L. et al. [27]	Ретино-бластома Retinoblastoma	27	1,37
Hargreave M. и соавт. [19] Hargreave M. et al. [19]	Опухоли ЦНС CNS tumors	–	1,88
	Нейробластома Neuroblastoma	–	4,04
	Ретино-бластома Retinoblastoma	–	1,62

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.
Note. CNS – central nervous system.

а также по сравнению с риском у детей, зачатых естественным путем, которые родились у матерей, лечившихся от бесплодия. Тем не менее авторы отмечают, что незначительно повышен риск развития рака у детей, зачатых путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов и с применением криоконсервации эмбрионов. Коэффициент риска составил 1,67 и 1,97 соответственно. Из опухолей головы и шеи они наблюдали только ретинобластому у 7 детей (коэффициент риска 2,64) и опухоли центральной нервной системы у 8 детей (коэффициент риска 0,92). Авторы пришли к выводу о долгосрочной безопасности применения ВРТ [28].

В 2019 г. группа авторов опубликовала результаты ретроспективного популяционного когортного исследования, проведенного в 14 штатах США. Был выявлен 321 случай рака у детей, зачатых с применением ВРТ. Общий уровень заболеваемости раком на 1 млн человеко-лет составил 251,9 случая для экстракорпорального оплодотворения и 192,7 случая для зачатия без его применения, т. е. выявлена незначительная связь между частотой применения ВРТ и частотой рака. Однако в этом исследовании частота опухолей печени была выше в группе экстракорпорального оплодотворения, чем в группе зачатия без его применения, — соответственно 18,1 и 5,7 случая, коэффициент опасности был равен 2,46. Авторы сделали заключение о необходимости наблюдения детей, зачатых с помощью ВРТ, с целью выявления злокачественных опухолей [29].

Таким образом, данные литературы, несмотря на наличие противоречий, свидетельствуют о повышении риска развития рака опухолей головы и шеи у детей, зачатых с применением ВРТ.

Юридические права эмбриона

На сегодняшний день безопасность ВРТ вызывает повышенный интерес. Манипуляции с яйцеклетками, эмбрионами, выращивание их в культуральной среде, криоконсервация, оттаивание и имплантация, безусловно, нуждаются в определенном юридическом регулировании. В связи с этим правовое обеспечение этого вида медицинской деятельности представляется весьма актуальным. В европейских странах юридический контроль ВРТ осуществляется по-разному [30]. В отечественной медицинской и юридической литературе данной проблеме посвящены единичные работы [31–35].

Наиболее эффективной технологией считается применение эмбриона, что актуализирует вопрос о его правовой защите. В международном праве прослеживаются отдельные элементы защиты права на жизнь еще до момента рождения. В нормативно-правовых актах, составляющих основу ювенальной юстиции в России, указывается, что специальная правовая защита предоставляется ребенку как до, так и после рождения.

Основной международно-правовой акт, регламентирующий использование достижений биологии и медицины, содержит следующее признанное в подавляющем большинстве государств правило: в случаях, когда закон разрешает проведение исследований на эмбрионах *in vitro*, он должен обеспечивать также надлежащую защиту эмбрионов. При этом запрещается создание эмбрионов человека в исследовательских целях. На конституционном уровне момент возникновения права на жизнь до рождения декларируется в основных законах, например, Ирландии (ст. 15), Словакии (ст. 15), Чехии (ст. 6). Толкуя положения Конституции ФРГ, высшая судебная инстанция этого государства обязывает законодателя четко оговаривать все случаи искусственного прерывания беременности, защищая право на жизнь эмбриона. Аналогичное правило содержится в законодательстве Франции [36]. Еще дальше в защите прав эмбриона пошли страны с прецедентной системой права. В частности, суды Великобритании в некоторых решениях придают ему статус личности, устанавливая ответственность за причинение вреда нерожденному ребенку по неосторожности, а также признавая его участником судебного процесса с самостоятельными процессуальными интересами [37]. Уголовная ответственность за убийство эмбриона установлена законодательством ряда штатов США (например, Калифорнии и Теннесси) [37].

Вывод о том, что в рамках международного правового поля признана самостоятельная социальная ценность эмбриона человека, которая подлежит охране от неправомерных действий, может быть сделан из положений, например, ст. 18 Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины. В соответствии с этими положениями проведение исследований на эмбриональных тканях запрещено. Кроме того, ряд документов, принятых Всемирной медицинской ассоциацией (например, Резолюция о некоммерческом использовании репродуктивного материала человека 2003 г., Заявление об исследовании эмбриональных стволовых клеток 2009 г. и т. д.), содержит требования о соблюдении этических норм при проведении репродуктивных мероприятий, а также указывает на необходимость создания в национальных правовых системах таких механизмов, которые исключали бы возможность коррупции при работе с зародышевой тканью, включая и применение мер уголовной ответственности [38]. Необходимо отметить, что на уровне международного права эмбрион человека не только не является предметом коммерческих правоотношений, но и не может служить объектом патентного и изобретательского права, что с очевидностью следует из положений ст. 5 Директивы Парламента Европейского союза «О правовой защите изобретений в области биотехнологии»,

которая устанавливает невозможность выдачи патентов на изобретения, связанные с «человеческим телом на разных стадиях его развития».

В российском законодательстве эмбрионом считается зародыш человека на стадии развития до 8 нед, соответственно, после 8 нед и до родов речь идет уже о плоде (ст. 2 федерального закона «О временном запрете на клонирование человека»). Иной подход, как представляется, должен применяться к эмбриону, развивающемуся *in vitro*, когда определение его правовой судьбы возможно без непосредственного воздействия на организм матери. В связи с этим мы вновь возвращаемся к весьма важной с позиций демографической политики государства теме ВРТ, а также развития клеточной терапии, которые стали причиной появления новых правовых отношений, объектом которых выступает эмбрион человека. В специальной литературе неоднократно отмечалось отсутствие полноценной регулятивной правовой базы, в том числе и в зарубежном законодательстве, что, в свою очередь, является причиной отсутствия нормативных документов, регламентирующих ответственность за правонарушения в репродуктивной сфере [39]. Так, в настоящее время в России применение ВРТ регулирует ст. 55 федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», которая оставляет за пределами регулирования значительный круг отношений, которые должны быть детализированы в отраслевом законодательстве, например форму, порядок заключения и исполнения договоров об экстракорпоральном оплодотворении и суррогатном материнстве, ответственность за их неисполнение либо ненадлежащее исполнение, круг действий, совершение которых с эмбрионом запрещено и, соответственно, наказуемо. Частично данный пробел восполняется положениями ст. 3 федерального закона «О биомедицинских клеточных продуктах», который устанавливает противоправность создания эмбриона человека в целях производства биомедицинских клеточных продуктов, а также «использования для разработки, производства и применения биомедицинских клеточных продуктов биологического материала, полученного путем прерывания процесса развития эмбриона или плода человека или нарушения такого процесса». Мы полагаем, что порядок применения ВРТ должен быть детализирован в специальном правовом акте, что явилось бы юридическим основанием для введения уголовно-правового запрета на совершение противоправных действий в отношении эмбриона. Данный запрет расценивается нами как уголовно-правовая гарантия права на жизнь.

Кроме того, нельзя не заметить, что новизна, недостаточная правовая и биоэтическая проработанность аспектов применения ВРТ ставят и ряд вопросов дискуссионного характера, касающихся определенных манипуляций с эмбрионами, которые не могут пока быть решены даже на уровне медицинского сообщества. Очертим лишь некоторые из них. Во-первых, нет определенности в вопросе влияния донорства гамет, осуществляемого близкими родственниками, на риск генетических заболеваний. В частности, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии на основе результатов эмпирических исследований признало такое донорство допустимым, но ряд специалистов, ссылаясь на прямые показания к проведению экстракорпорального оплодотворения, указывает на недопустимость подобных манипуляций даже при наличии незначительного риска передачи наследственных заболеваний [40]. Во-вторых, нет единства мнений по вопросу о возможности получения вознаграждения за донорство яйцеклеток, поскольку данная процедура является инвазивным хирургическим вмешательством, а соответственно, несет риск осложнений, а значит, женщина-донор может понести расходы на восстановление своего здоровья. Кроме того, вполне обоснованные опасения вызывает такое следствие запрета на получение вознаграждения за донорство, как резкое сокращение клеточного материала, необходимого для исследований, что может спровоцировать заинтересованных лиц на организацию нелегального бизнеса по предоставлению стволовых клеток [34].

Заключение

Применение ВРТ на разных этапах лечения первичного и вторичного бесплодия повышает риск развития у детей врожденных аномалий и уродств, в том числе злокачественных новообразований, включая опухоли головы и шеи (чаще всего возникают опухоли центральной нервной системы и ретинобластома). Коэффициент риска колеблется от 1,33 до 25,00.

Эмбрион является основным элементом в программах ВРТ, позволяющим провести основной этап лечения бесплодия. В этой сфере появились врачебные злоупотребления из-за отсутствия правового регулирования. Это обуславливает необходимость юридического сопровождения различных этапов применения ВРТ, в том числе использования эмбриона. Правовой статус эмбриона различается в зависимости от того, развивается он *in vivo* или *in vitro*.

Специальное наблюдение за детьми, зачатыми с использованием ВРТ, весьма оправданно с целью регистрации случаев злокачественных опухолей.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Measurement assisted human reproduction outcomes in Canada. A discussion paper prepared for participants of the 2010 Outcomes Roundtable. http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/pac-ahrc/H1.
- Qin J., Sheng X., Wang H. et al. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(4):777–98. DOI: 10.1007/s00404-015-3707-0.
- Simpson J.L. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(3):177–82. DOI: 10.1016/j.siny.2014.01.001.
- Sunderam S., Kissin D.M., Crawford S.B. et al. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2015. *MMWR Surveill Summ* 2018;67(3):1–28. DOI: 10.15585/mmwr.ss6703a1.
- Fausser B.C., 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):162–82. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.10.013.
- Gosden R., Trasler J., Lucifero D., Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003;361(9373):1975–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13592-1.
- Källén B., Finnström O., Lindam A. et al. Congenital malformations in infants born after *in vitro* fertilization in Sweden. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(3):137–43. DOI: 10.1002/bdra.20645.
- Sutcliffe A.G., Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007;370(9584):351–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60456-5.
- Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1008095.
- Botto L.D., Flood T., Little J. et al. Cancer risk in children and adolescents with birth defects: a population-based cohort study. *PLoS One* 2013;8(7):e69077. DOI: 10.1371/journal.pone.0069077.
- Katalinic A., Rösch C., Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1604–16. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.053.
- Harper J., Geraedts J., Borry P. et al. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *Hum Reprod* 2014;29(8):1603–9. DOI: 10.1093/humrep/deu130.
- Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C., Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and *in vitro* fertilization. *N Engl J Med* 2002;346(10):725–30. DOI: 10.1056/NEJMoa010035.
- Hediger M.L., Bell E.M., Druschel C.M., Buck Louis G.M. Assisted reproductive technologies and children's neurodevelopmental outcomes. *Fertil Steril* 2013;99(2):311–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.013.
- Hoorsan H., Mirmiran P., Chaichian S. et al. Congenital malformations in infants of mothers undergoing assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis study. *J Prev Med Public Health* 2017;50(6):347–60. DOI: 10.3961/jpmph.16.122.
- Mayor S. Risk of congenital malformations in children born after assisted reproduction is higher than previously thought. *BMJ* 2010;340:c3191. DOI: 10.1136/bmj.c3191.
- Neumann C., Thompson D.A., Thorson H. et al. Assisted reproduction is not associated with increased risk of congenital head and neck defects. *Cureus* 2018;10(3):e2287. DOI: 10.7759/cureus.2287.
- Toren A., Sharon N., Mandel M. et al. Two embryonal cancers after *in vitro* fertilization. *Cancer* 1995;76(11):2372–4.
- Hargreave M., Jensen A., Toender A. et al. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100(1):150–61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.017.
- White L., Giri N., Vowels M.R., Lancaster P.A. Neuroectodermal tumours in children born after assisted conception. *Lancet* 1990;336(8730):1577. DOI: 10.1016/0140-6736(90)93350-x.
- Michalek A.M., Buck G.M., Nasca P.C. et al. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996;143(10):996–1001. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008682.
- Olshan A.F., Smith J., Cook M.N. et al. Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Am J Epidemiol* 1999;150(9):930–8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010101.
- Brinton L.A., Kruger K.S., Thomsen B.L. et al. Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs. *Fertil Steril* 2004;81(4):1083–91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.042.
- Mallol-Mesnard N., Menegaux F., Lacour B. et al. Birth characteristics and childhood malignant central nervous system tumors: the ESCALE study (French Society for Childhood Cancer). *Cancer Detect Prev* 2008;32(1):79–86. DOI: 10.1016/j.cdp.2008.02.003.
- Marees T., Dommering C.J., Imhof S.M. et al. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. *Hum Reprod* 2009;24(12):3220–4. DOI: 10.1093/humrep/dep335.
- Källén B., Finnström O., Lindam A. et al. Cancer risk in children and young adults conceived by *in vitro* fertilization. *Pediatrics* 2010;126(2):270–6. DOI: 10.1542/peds.2009-3225.
- Foix-L'Hélias L., Aerts I., Marchand L. et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod* 2012;27(7):2186–92. DOI: 10.1093/humrep/des149.
- Spaan M., van den Belt-Dusebout A.W., van den Heuvel-Eibrink M.M. et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2019;34(4):740–50. DOI: 10.1093/humrep/dey394.
- Spector L.G., Brown M.B., Wantman E. et al. Association of *in vitro* fertilization with childhood cancer in the United States. *JAMA Pediatr* 2019;173(6):e190392. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.0392.
- Okun N., Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(1):64–83. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30685-X.
- Ognerubov N.A. On the issue of criminal law protection of the right of an embryo to life in the context of determining the moment of its beginning. *The Scientific Heritage* 2018;(27):13–5.
- Павлова Ю.В., Даутбаева-Мухтарова А.Е. Человеческая жизнь: проблема определения момента начала правовой охраны. *Медицинское право* 2018;(2):37–40. [Pavlova Y.V., Dautbaeva-Mukhtarova A.E. Human life: the issue of determination of the start of legal protection. *Meditsinskoe pravo = Journal of Medical Law* 2018;(2):37–40. (In Russ.)].
- Малешина А.В. Перспективы и возможности уголовно-правовой охраны «будущей жизни» (сравнительно-правовой анализ). *Известия высших учебных заведений. Правоведение* 2011;(3):132–52. [Maleshina A.V. Prospects for the criminal protection of “potential human life” (the comparative analysis). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Pravovedenie = News of higher educational institutions. Jurisprudence* 2011;(3):132–52. (In Russ.)].
- Дружинина Ю.Ф. Правовой режим эмбриона *in vitro*. *Журнал российского права* 2017;(12):129–40. [Druzhinina Yu. F. Legal regime of embryo *in vitro*. *Zhurnal rossiyskogo prava = Journal*

- of Russian Law 2017;(12):129–40. (In Russ.]). DOI: 10.12737/article_5a200506899599.19842755.
35. Самойлова В.В. Российское и зарубежное семейное законодательство о применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Семейное и жилищное право 2010;(3):7–11. [Samoilova V.V. Russian and foreign family legislation on the use of assisted reproductive technologies (ART). *Semeynoe i zhilishchnoe pravo = Family and Housing Law* 2010;(3):7–11. (In Russ.)].
36. Тишкевич И.С. Квалификация преступлений против жизни. Минск: Изд-во МВШМ МВД СССР, 1971. 78 с. [Tishkevich I.S. Qualification of crimes against life. Minsk: PH of the MIA of the USSR, 1971. 78 p. (In Russ.)].
37. Кургузкина Е.Б. Убийство матерью новорожденного: природа, причины, предупреждение. Воронеж: Институт МВД России, 1999. 151 с. [Kurguzkina E.B. Mother's murder of a newborn: nature, causes, prevention. Voronezh: Institute of the MIA of Russia, 1999. 151 p. (In Russ.)].
38. Сэнт-Роз Ж. Право и жизнь. Вестник Московского университета. Серия 11. Право 2003;(6):56–69. [Saint-Rose J. Law and life. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 11. Pravo = Bulletin of the Moscow University. Series 11. Law* 2003;(6):56–69. (In Russ.)].
39. Mason & McCall Smith's Law and medical ethics. London, Edinburgh, Dublin: Butterworths, 1999. Pp. 125–37.
40. Moss K., Hughes R. Hart–Devlin revisited: law, morality and consent in parenthood. *Med Sci Law* 2011;51(2): 68–75. DOI: 10.1258/msl.2010.010214.

ORCID автора / ORCID of author

Н.А. Огнерубов / N.A. Ognerubov: <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.08.2020. **Принята к публикации:** 22.09.2020.
Article submitted: 19.08.2020. **Accepted for publication:** 22.09.2020.