

АННОТАЦИЯ
и диссертационную работу Ильмуратовой Севары Хабибуллаевны
на тему «Значимые показатели состояния здоровья детей, родившихся в результате
применения вспомогательных репродуктивных технологий и принципы их ведения»,
представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной
программе «8D10141 – Медицина»

Актуальность темы исследования

Бесплодие затрагивает каждую шестую супружескую пару, что делает вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) ключевым методом решения этой проблемы. Ежегодно в мире выполняется около 4 млн циклов ВРТ, в результате которых рождается более 1 млн детей. В некоторых странах (Бельгия, Дания, Исландия) доля детей, зачатых с помощью ВРТ, превышает 4% от общего числа новорожденных. По данным ESHRE (2025), благодаря ВРТ в мире родилось уже более 13 млн детей (Adamson et al. 2025), включая свыше 40 000 в Казахстане.

Национальная программа «Ансаган Саби» (с 2021 г.) обеспечила ежегодное выделение 7000 квот на ЭКО, что позволило появиться на свет более 9000 детям (Lokshin et al. 2024). Однако стремительное развитие ВРТ и внедрение новых технологий требуют углубленного изучения отдаленных последствий для здоровья таких детей.

Несмотря на обширные исследования, данные о состоянии здоровья детей после ВРТ остаются противоречивыми. В то время как одни авторы не выявили существенных различий в перинатальных исходах (Potiris et al. 2024), антропометрических показателях (Berntsen et al. 2019; Zyuzikova et al. 2019), частоте врожденных аномалий (Li et al. 2022; Serafin et al. 2022), когнитивном развитии (Ferreira et al. 2018; Diop et al. 2019; Spangmose et al. 2019; Bergh and Wennerholm 2020; Goisis et al. 2020; Norrman et al. 2020; Farhi et al. 2021; Roychoudhury et al. 2021), кардиометаболических рисках (Belva et al. 2018; Hart et al. 2022; Mizrak et al. 2022; Yeung et al. 2022; Asserhøj et al. 2024), эндокринной (Steiner et al. 2020; Kyhl et al. 2024) и иммунной патологии (Xu et al. 2021) по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем, другие исследования обнаружили разницу в этих показателях (Hansen et al. 2018; Belva et al. 2019; Jwa et al. 2019; Lei et al. 2019; Levin et al. 2019; Liang et al. 2019; Cochrane et al. 2020; Cui et al. 2020; Punjani and Lamb 2020; Rissanen et al. 2020; Zandstra et al. 2020; Fauque et al. 2021; Ganer Herman et al. 2021; Hoyos and Ory 2021; Huang and Fu 2021; Luke et al. 2021; Wessel et al. 2021; Zhang et al. 2021; Mitter et al. 2022; Mikheeva et al. 2022; Carlsen et al. 2023; Luo et al. 2024; Terho et al. 2024).

Особую актуальность приобретает разработка научно обоснованных принципов ведения и профилактики возможных осложнений у детей после ВРТ, что имеет важное значение для системы здравоохранения и улучшения демографической ситуации. Данное исследование направлено на восполнение существующих пробелов в этой области.

Цель исследования: на основании оценки состояния здоровья детей, родившихся с помощью ВРТ, разработать патогенетически обоснованные принципы их ведения.

Задачи исследования:

1. Изучить перинатальные исходы и антропометрические характеристики детей до 5 лет, родившихся после различных программ ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми естественным путем, с учетом материнских факторов риска.
2. Изучить частоту распространенности врожденных пороков развития, особенности психомоторного и когнитивного развития детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми естественным путем.
3. Исследовать иммунный статус детей, рожденных в результате использования различных методов оплодотворения ооцитов в программах ЭКО (классическое ЭКО или ИКСИ/FET или Fresh-ET) в сравнении с детьми, зачатыми естественным путем.
4. Изучить влияние ВРТ на эндокринный статус детей, зачатых с помощью ВРТ в сравнении с детьми, рожденными естественным путем.
5. Разработать алгоритм ведения детей, родившихся в результате применения ВРТ.

Материалы и методы исследования:

Дизайн исследования: одномоментное обсервационное контролируемое исследование с подбором участников по принципу «случай – контроль» (2022–2024 гг.) в рамках проекта ИРН AP14872103 (ClinicalTrials.gov ID: NCT06094998).

База исследования: НЦПидХ, МКЦР *PERSONA*, ИРМ, *ЭКОМЕД* (г. Алматы).

Группы исследования: основная группа — 120 детей после ВРТ; контрольная — 132 ребенка после спонтанной беременности.

Критерии для включения: успешная программа ВРТ после ЭКО и ИКСИ, а также ФЕТ и Fresh-ЕТ с наступлением одноплодной или многоплодной беременности и рождением ребенка в период с 2017 по 2022 гг. Критерии для исключения: внутриматочная инсеминация с использованием спермы либо партнера женщины, либо донора спермы, а также программы с донорскими гаметами и суррогатным материнством.

Методы сбора данных:

- Анкетирование: гинекологический, акушерский и репродуктологический анамнез матерей.
- Клиническое обследование детей: перинатальные исходы, антропометрические характеристики, психомоторное развитие, ВПР, иммунный и эндокринный статус.
- Лабораторные анализы: иммунологические (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, HLA-DR; IgM, IgA, IgG) и эндокринологические (ТТГ, св. Т4, св. Т3, инсулин, ИФР-1, СТГ, глюкоза, электролиты) параметры.

Статистическая обработка проведена в программе IBM SPSS Statistics v.26. Методы: описательная статистика (Me [Q1; Q3]), непараметрические тесты (Манна-Уитни, χ^2), ROC-анализ, бинарная и порядковая логистическая регрессия ($p < 0,05$).

Научная новизна исследования:

1. В казахстанской популяции детей, зачатых с помощью ВРТ, впервые показано повышение частоты преждевременных родов (25% против 6,8%) и родоразрешения путем кесарева сечения (70% против 32,6%) по сравнению с естественным зачатием. Наиболее значимыми материнскими факторами риска поздней недоношенности явились многоплодие, курение и преэклампсия.

2. Впервые в казахстанской выборке показано, что дети после ВРТ чаще имеют признаки незрелости структур головного мозга (13,3% против 5,3%), что ассоциировано с более высокой частотой преждевременных родов.

3. Впервые для казахстанской когорты показано, что частота врожденных пороков развития и показатели психомоторного развития у детей после ВРТ сопоставимы с контрольной группой.

4. Впервые показано самостоятельное влияние ВРТ на иммунный статус потомства, проявляющееся абсолютным лимфоцитозом ($p < 0,001$), повышением числа Th-клеток ($p < 0,001$), снижением активных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+ ($p = 0,001$), а также уменьшением концентрации IgA ($p = 0,003$) и IgG ($p = 0,003$) ниже возрастной нормы.

5. В казахстанской популяции впервые установлено, что эндокринный статус детей, зачатых с применением ВРТ, не отличается от показателей детей, зачатых естественным путем, несмотря на использование гормональной терапии у матерей.

Практическая значимость диссертационной работы

1. Изучены значимые показатели состояния здоровья детей, родившихся в результате применения ВРТ, во взаимосвязи с анализом родительских факторов. Разработаны прогностические модели поздней недоношенности и незрелости структур головного мозга, обнаруженной на нейросонографии.

2. Полученные данные об изменении клеточного и гуморального иммунитета позволили установить влияние процедуры ВРТ на возникновение иммунной дисфункции в казахстанской популяции.

3. Результаты комплексного клинико – лабораторного обследования детей и изучение их анамнестических данных позволили разработать патогенетически обоснованный алгоритм

их ведения с учётом улучшения подходов к ведению беременности, родов, неонатального и постнатального периодов.

4. Разработаны методические рекомендации ведения детей, зачатых с помощью ВРТ, на основе установленного высокого уровня многоплодия, недоношенности, кесарева сечения и неэффективности грудного вскармливания в группе детей, зачатых с помощью ВРТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ВРТ не оказывают влияние на антропометрические показатели, когнитивное развитие, состояние эндокринной системы и риски врожденных пороков развития.

2. Беременности после ВРТ чаще многоплодные (18,3%), осложняются преждевременными родами (25%) и родоразрешаются путем операции кесарева сечения (70%) на сроке 34–36 недель гестации. Дети, зачатые с помощью ВРТ, имеют низкие шансы грудного вскармливания в первые 6 месяцев после рождения и высокую частоту незрелости структур головного мозга, обнаруживаемую на нейросонографии. Высокая доля преждевременных родов и незрелости структур головного мозга в группе детей, рожденных после ВРТ, обусловлены гинекологическими заболеваниями и осложненным акушерским анамнезом матерей.

3. По результатам сравнительного анализа установлено самостоятельное влияние ВРТ на иммунный профиль у детей, зачатых с помощью ВРТ, которые способствуют ослаблению иммунного ответа, а также снижению эффективности вакцинации.

Выводы:

1. Дети, зачатые с помощью ВРТ, чаще рождаются преждевременно (ОШ=4,56; 95% ДИ: 2,06–10,07) путем кесарева сечения (ОШ=4,8; 95% ДИ: 2,83–8,24) между 34 и 36 неделями гестации ($p<0,001$). Установлено влияние многоплодия (сОШ=9,5; 95% ДИ: 2,97–30,36), курения матери (сОШ=12,38; 95% ДИ: 1,42–108,16) и преэклампсии (сОШ=7,36; 95% ДИ: 1,42–38,09) на вероятность рождения недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ. Шансы грудного вскармливания первые 6 месяцев детей, рожденных с помощью ВРТ, были в 2,8 раза ниже, чем у детей, зачатых естественным путем (95% ДИ: 0,21–0,63). По антропометрическим показателям дети до 5-летнего возраста, рожденные в результате искусственного оплодотворения, не отличались от детей, зачатых естественным путем.

2. У детей, рожденных с помощью ВРТ, частота врожденных пороков развития не отличалась от контрольной группы. Установлено, что шансы незрелости структур головного мозга детей, рожденных с помощью ВРТ, в 2,75 раз выше, чем у детей, зачатых спонтанно (95% ДИ: 1,09–6,93), что было связано с преждевременными родами (сОШ=26,92; 95% ДИ: 6,18–117,31). У детей, зачатых с помощью ВРТ, не выявлено отставания в психомоторном развитии и статистически значимой высокой частоты заболеваний нервной системы.

3. ВРТ оказывают самостоятельное влияние на иммунный статус потомства. У детей после ВРТ наблюдается статистически значимая тенденция к снижению уровня IgA и IgG, абсолютному лимфоцитозу, патологическим уровнем активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и повышению количества Th ($p=0,003$, $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, соответственно), что может потенциально привести к нарушению иммунного ответа и снижению эффективности вакцинации.

4. У детей, рожденных с помощью ВРТ, не наблюдается существенных отклонений в эндокринном статусе, несмотря на использование гормональной терапии в качестве индукции суперовуляции.

5. На основании полученных результатов исследования факторов риска патологических состояний детей, зачатых с помощью ВРТ, разработан алгоритм их ведения на основе учета факторов риска со стороны матери (многоплодие, курение, преэклампсия, преждевременные роды, применение препаратов прогестерона во время беременности) с обязательным использованием математической модели, даны рекомендации по их ранней диагностике.

Апробация работы.

Основные материалы и положения диссертации были представлены на национальных и международных специализированных медицинских конгрессах и конференциях:

- на IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Приоритетные направления реабилитологии и курортологии», посвященной 15-летию Национального центра детской реабилитации с темой доклада «Дети после вспомогательных репродуктивных технологий, какие они?», 6–7 октября 2022 года, Астана, Казахстан.

- на международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и молодежь: конференция по качеству медицинской помощи и медицинской грамотности» со стендовым докладом «Дети из пробирки – что на сегодня нам известно?», 25 апреля 2023 года, Алматы, Казахстан.

- на XV Международном конгрессе КАРМ с постерным докладом на тему «Антропометрические характеристики детей, рожденных с помощью ВРТ», 10–11 ноября 2023 года, Алматы, Казахстан.

- на XXV Конгрессе педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии" с тезисом «Особенности психомоторного развития детей, рожденных с помощью ВРТ в Казахстане: проспективное когортное исследование», 1–3 марта 2024 года, Россия.

- на II Международном форуме «Asfen.Forum, новое поколение – 2024» с тезисом «Состояние здоровья детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий», 6–7 июня 2024 года, Алматы, Казахстан.

- на XI Евразийском конгрессе детских докторов «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» с тезисом «Гормональная гармония: исследование эндокринных профилей детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане», 9–11 октября 2024 года, Баку, Азербайджан.

- на X съезде детских врачей Казахстана «Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии» с тезисом «Оценка некоторых показателей состояния здоровья детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий», 17–18 октября 2024 года Алматы, Казахстан.

- на XVI Международном конгрессе КАРМ “Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: Настоящее и будущее”, с устным докладом «Здоровье будущего: дети после ЭКО глазами педиатра», 08–09 ноября 2024 года, Алматы, Казахстан.

- на XX (юбилейной) научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абу Али ибн Сино с международным участием с тезисом на тему «Рожденные благодаря инновациям: оценка состояния здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ» 25 апреля 2025 года, г. Душанбе, Таджикистан.

- на XI SEUD congress 2025 с постерным докладом «Health status of children conceived via assisted reproductive technologies», 24–26 апреля 2025 года, Прага, Чехия – 1 место за лучший постерный доклад в категории молодых ученых.

- на International Federation of Fertility Societies (IFFS) 2025 World Congress с постерным докладом «Conception to Childhood: Unraveling the Immune Story of ART Kids», 26–29 апреля 2025 года, Токио, Япония.

- На Шестом Всероссийском педиатрическом форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии» на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 19–23 мая 2025 года, Москва, Россия – диплом 3 степени.

Публикации по теме диссертации. По результатам исследования опубликовано и принято к печати 15 научных работ, из них:

- в журналах, индексируемых в базе данных Scopus с не менее 25 перцентилем – 5;
- в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Республики Казахстан – 3;
- в материалах международных конференций – 7;
- получено 3 авторских свидетельства;
- разработаны и опубликованы методические рекомендации: «Прогнозирование

патологических состояний у детей, зачатых с помощью ВРТ. Алгоритм ведения в раннем возрасте», Алматы: НЦПиДХ, 2024. – 50 с. Утверждено и разрешено к изданию РГП на ПХВ "ННЦРЗ имени Салидат Каирбековой" МЗ РК (№496 от «30» октября 2024г.).

– Клиническое руководство "Практическая репродуктология" под редакцией академика Локшина В.Н., KAZMEDPRINT, ноябрь 11, 2023. Автор главы: Состояние здоровья детей, родившихся после успешного проведения ВРТ.

Авторские свидетельства

1. Авторское свидетельство «Педиатрические регистрационные карты» № 34285 от «4» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова С.Х., Нургалиева Ж.Ж.)

2. Авторское свидетельство «Репродуктологические регистрационные карты» № 34552 от «11» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова С.Х., Локшин В.Н., Абшекенова А.Т., Сулейменова М.Д.)

3. Авторское свидетельство «Алгоритм ведения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий» № 52144 от «4» декабря 2024 года (авторы: Ильмуратова С.Х., Локшин В.Н., Нургалиева Ж.Ж.)

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертационного исследования использованы на региональном уровне:

- при сборе информации в целях научного исследования из медицинских карт женщин, прошедших успешную программу ВРТ, в клинике Persona, ИРМ и НЦПиДХ. Акты внедрения №1 от «05» мая 2023 года, №2 от «11» мая 2023 года, № 6 от «13» июня 2023 года

- при обследовании детей и сборе информации из медицинских карт в рамках научного исследования в клинике Persona, ИРМ и НЦПиДХ. Акты внедрения №2 от «05» мая 2023 года, №1 от «11» мая 2023 года, № 5 от «13» июня 2023 года

- при подготовке методических рекомендаций «Прогнозирование патологических состояний у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Алгоритм ведения в раннем возрасте» (№496 от «30» октября 2024г.). Акты внедрения в КГП на ПХВ «ГП № 11» г.Алматы и в КГП на ПХВ «ГП № 8» УОЗ г.Алматы

- в учебный процесс кафедры «Амбулаторно-поликлиническая педиатрия» КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова для резидентов 2 курса - утверждено протоколом заседания КОП № 10 от 09.06.2025.

Личный вклад автора.

Автор являлась участником подготовки аннотации для грантовой заявки на получение программно-целевого финансирования МЗ РК НТП ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей». Самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, определены цель и задачи исследования, а также объем и состав изучаемой выборки, разработан дизайн исследования. Диссертант под руководством научных консультантов участвовал в сборе анамнестических данных и проведении клинического и лабораторного обследования пациентов на базе НЦПиДХ. Автором был проведен статистический анализ полученных результатов с формированием выводов и разработкой методических рекомендаций. Диссертантом были подготовлены и опубликованы статьи, авторские свидетельства, методические рекомендации, а также рукопись настоящей диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста, включает 7 рисунков и 59 таблиц; состоит из введения, 8 глав (в том числе 6 глав собственных исследований), ключевых выводов исследования, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 194 ссылки, из которых 14 - отечественных, 180 - зарубежных авторов.

**Ильмуратова Севара Хабибуллаевнаның «8D10141 – Медицина» білім беру
бағдарламасы бойынша дәреже алуға ұсынылған
«Қосалқы репродуктивтік технологияларды қолдану нәтижесінде туған балалардың
денсаулық жағдайының маңызды көрсеткіштері және оларды жүргізу принциптері»
тақырыбындағы диссертациялық жұмысына
АҢДАТПАСЫ**

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Бедеулік әрбір алтыншы ерлі-зайыптыларға әсер етеді, бұл қосалқы репродуктивтік технологияны (ҚРТ) осы мәселені шешудің негізгі әдісіне айналдырады. Әлемде жыл сайын шамамен 4 миллион ҚРТ циклі орындалады, нәтижесінде 1 миллионнан астам бала туады. Кейбір елдерде (Бельгия, Дания, Исландия) ҚРТ арқылы туған балалардың үлесі жаңа туған нәрестелердің жалпы санының 4%-дан астамын құрайды. ESHRE (2025) мәліметтері бойынша, ҚРТ арқасында әлемде 13 миллионнан астам бала дүниеге келді (Adamson et al. 2025), оның ішінде Қазақстанда 40 000-нан астам.

«Аңсаған Сәби» ұлттық бағдарламасы (2021 жылдан бастап) жыл сайын ЭЖҰ-ға 7000 квота бөлуді қамтамасыз етті, бұл 9000-нан астам баланың дүниеге келуіне мүмкіндік берді (Локшин және басқалар. 2024). Алайда, ҚРТ-ның қарқынды дамуы және жаңа технологияларды енгізу мұндай балалардың денсаулығына ұзақ мерзімді салдарын терең зерттеуді қажет етеді.

Көптеген зерттеулерге қарамастан, ҚРТ-дан кейінгі балалардың денсаулығы туралы мәліметтер қарама-қайшылықты болып қала береді. Кейбір авторлар перинаталдық нәтижелерде (Potiris et al. 2024), антропометриялық көрсеткіштерде (Berntsen et al. 2019; Zyuzikova et al. 2019), туа біткен ауытқулардың жиілігінде (Li et al. 2022; Serafin et al. 2022), когнитивтік дамуда (Ferreira et al. 2018; Diop et al. 2019; Spangmose et al. 2019; Bergh and Wennerholm 2020; Goisis et al. 2020; Norrman et al. 2020; Farhi et al. 2021; Roychoudhury et al. 2021), кардиометаболизмдік қауіптерде (Belva et al. 2018; Hart et al. 2022; Mizrak et al. 2022; Yeung et al. 2022; Asserhøj et al. 2024), эндокриндік (Steiner et al. 2020; Kyhl et al. 2024) және иммундық (Xu et al. 2021) патологияда табиғи жолмен туған балалармен салыстырғанда айтарлықтай айырмашылықтарды таппағанымен, басқа зерттеулер (Hansen et al. 2018; Belva et al. 2019; Jwa et al. 2019; Lei et al. 2019; Levin et al. 2019; Liang et al. 2019; Cochrane et al. 2020; Cui et al. 2020; Punjani and Lamb 2020; Rissanen et al. 2020; Zandstra et al. 2020; Fauque et al. 2021; Ganer Herman et al. 2021; Hoyos and Ory 2021; Huang and Fu 2021; Luke et al. 2021; Wessel et al. 2021; Zhang et al. 2021; Mitter et al. 2022; Mikheeva et al. 2022; Carlsen et al. 2023; Luo et al. 2024; Terho et al. 2024) бұл көрсеткіштердегі айырмашылықты анықтады.

Денсаулық сақтау жүйесі мен демографиялық жағдайды жақсарту үшін маңызды болып табылатын ҚРТ-дан кейінгі балалардағы ықтимал асқынуларды басқару мен алдын-алудың ғылыми негізделген принциптерін әзірлеу ерекше өзекті болып табылады. Бұл зерттеу осы саладағы бар олқылықтардың орнын толтыруға бағытталған.

Зерттеудің мақсаты: қосалқы репродуктивтік технологиялардың көмегімен туған балалардың денсаулығын бағалау негізінде оларды басқарудың патогенетикалық негізделген принциптерін әзірлеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Аналық қауіп факторларын ескере отырып, табиғи жолмен туған балалармен салыстырғанда әртүрлі қосалқы репродуктивтік технологиялар бағдарламаларынан кейін туылған 5 жасқа дейінгі балалардың перинаталдық нәтижелері мен антропометриялық сипаттамаларын зерттеу.

2. Табиғи жолмен туған балалармен салыстырғанда туа біткен ақаулардың таралу жиілігін, қосалқы репродуктивтік технологиялардың көмегімен дүниеге келген балалардың психомоторлық және когнитивті даму ерекшеліктерін зерттеу.

3. Табиғи жолмен туған балалармен салыстырғанда ЭКҰ (классикалық ЭКҰ немесе ИКСИ/FET немесе Fresh-ET) бағдарламаларында ооциттерді ұрықтандырудың әртүрлі әдістерін қолдану нәтижесінде туған балалардың иммундық мәртебесін зерттеу.

4. Табиғи жолмен туған балалармен салыстырғанда қосалқы репродуктивтік технологиялар арқылы туған балалардың эндокриндік жағдайына ҚРТ әсерін зерттеу.

5. Қолсақы репродуктивтік технологияларды қолдану нәтижесінде туған балаларды басқару алгоритмін әзірлеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері:

Зерттеу дизайны: ЖТН AP14872103 жобасы аясында «іс – бақылау» (2022-2024 жж.) қағидаты бойынша қатысушыларды іріктеумен бір мезгілде бақыланатын бақылау зерттеуі (ClinicalTrials.gov ID: NCT06094998).

Зерттеу базасы: ПБХФО, PERSONA ХРКО, РМИ, ЭКОМЕД (Алматы қ.).

Зерттеу топтары: негізгі топ – ҚРТ-дан кейінгі 120 бала; бақылау тобы — өздігінен жүктіліктен кейінгі 132 бала.

Қосу критерийлері: ЭКҰ және ИКСИ-ден кейінгі сәтті ҚРТ бағдарламасы, сондай-ақ 2017-2022 жылдар аралығында бір немесе бірнеше жүктіліктің басталуымен және нәресте туумен FET және Fresh-ET. Алып тастау критерийлері: әйелдің серіктесі немесе сперматозоидтар доноры бар жатырышілік ұрықтандыру, сондай-ақ донорлық гаметалар мен суррогат бағдарламалары ана болу.

Деректерді жинау әдістері:

- сауалнама: аналардың гинекологиялық, акушериялық және репродуктивтік тарихы.

- балаларды клиникалық тексеру: перинаталдық нәтижелер, антропометриялық сипаттамалар, психомоторлық даму, туа біткен ақаулар., иммундық және эндокриндік күй.

- зертханалық талдаулар: иммунологиялық (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, HLA-DR; IgM, IgA, IgG) және эндокринологиялық (ТТГ, св.Т4, св. Т3, инсулин, ИФР-1, СТГ, глюкоза, электролиттер) параметрлер.

Статистикалық өңдеу IBM SPSS Statistics V. 26 бағдарламасында жүргізілді. Әдістер: сипаттамалық статистика (me [Q1; Q3]), параметрлік емес тесттер (Манна-Уитни, χ^2), ROC талдауы, екілік және реттік логистикалық регрессия ($p < 0,05$).

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

1. ҚРТ көмегімен жүкті болған балалардың қазақстандық популяциясында алғаш рет табиғи жүктілікпен салыстырғанда мерзімінен бұрын босану (25% қарсы 6,8%) және кесарь тілігі арқылы босану (70% қарсы 32,6%) жиілігінің артуы көрсетілген. Кеш шала туу үшін ананың ең маңызды қауіп факторлары мультипликация, темекі шегу және преэклампсия болды.

2. Қазақстандық іріктемеде алғаш рет ҚРТ-дан кейінгі балаларда ми құрылымдарының жетілмегендігі (13,3% қарсы 5,3%) жиі кездесетіні көрсетілген, бұл мерзімінен бұрын босанудың жоғары жиілігімен байланысты.

3. Қазақстандық когорта үшін тұңғыш рет туа біткен даму ақауларының жиілігі және ҚРТ-дан кейінгі балалардағы психомоторлық даму көрсеткіштері бақылау тобымен салыстырылатыны көрсетілген.

4. Алғаш рет абсолютті лимфоцитозбен ($p < 0,001$), Th жасушаларының санының жоғарылауымен ($p < 0,001$), CD3+HLA-DR+ ($p = 0,001$) белсенді Т лимфоциттерінің төмендеуімен, сондай-ақ IgA және IgG концентрациясының жас нормасынан төмен азаюымен көрінетін ұрпақтардың иммундық жағдайына ҚРТ тәуелсіз әсері көрсетілген.

5. Қазақстандық популяцияда алғаш рет арт қолдану арқылы дүниеге келген балалардың эндокриндік жағдайы аналарда гормондық терапияны қолдануға қарамастан, табиғи жолмен дүниеге келген балалардың көрсеткіштерінен ерекшеленбейтіні анықталды.

Диссертациялық жұмыстың практикалық маңыздылығы

1. Ата-аналық факторларды талдауға байланысты ҚРТ қолдану нәтижесінде туған балалардың денсаулық жағдайының маңызды көрсеткіштері зерттелді. Нейросонографияда

анықталған кеш шала туу мен ми құрылымдарының жетілмегендігінің болжамды модельдері жасалды.

2. Жасушалық және гуморальдық иммунитеттің өзгеруі туралы алынған деректер қазақстандық популяцияда иммундық дисфункцияның пайда болуына ҚРТт процедурасының әсерін анықтауға мүмкіндік берді

3. Балаларды кешенді клиникалық және зертханалық тексерудің нәтижелері және олардың анамнездік деректерін зерттеу жүктілікті, босануды, неонатальды және босанғаннан кейінгі кезеңдерді басқару тәсілдерін жақсартуды ескере отырып, оларды басқарудың патогенетикалық негізделген алгоритмін жасауға мүмкіндік берді.

4. ҚРТ көмегімен жүкті болған балаларды басқарудың әдістемелік ұсыныстары ҚРТ көмегімен жүкті болған балалар тобында көпұрықты, шала туудың, кесарь тілігінің белгіленген жоғары деңгейіне және емшек сүтімен емізудің тиімсіздігіне негізделген.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. ҚРТ антропометриялық көрсеткіштерге, когнитивті дамуға, эндокриндік жүйенің күйіне және туа біткен ақаулардың қаупіне әсер етпейді.

2. ҚРТ-дан кейінгі жүктілік көбінесе бірнеше рет (18,3%), мерзімінен бұрын босанумен (25%) қиындайды және жүктіліктің 34-36 аптасында кесарь тілігі арқылы (70%) босанады. ҚРТ арқылы туған нәрестелерде туғаннан кейінгі алғашқы 6 айда емшек сүтімен емізу мүмкіндігі төмен және нейросонографияда кездесетін ми құрылымдарының жетілмегендігі жоғары. ҚРТ-дан кейін туған балалар тобында мерзімінен бұрын босану мен ми құрылымдарының жетілмегендігінің жоғары үлесі гинекологиялық ауруларға және аналардың күрделі акушерлік тарихына байланысты.

3. Салыстырмалы талдау нәтижелері бойынша иммундық реакцияның әлсіреуіне, сондай-ақ вакцинация тиімділігінің төмендеуіне ықпал ететін ҚРТ көмегімен туған балалардағы ҚРТ иммундық профиліне тәуелсіз әсер анықталды.

Қорытындылар:

1. Ананың қауіп факторларының — көпұрықтылық (ҚМ=9,5; 95% СА: 2,97–30,36), темекі шегу (ҚМ=12,38; 95% СА 1,42–108,16) және преэклампсияның (ҚМ=7,36; 95% СА: 1,42–38,09) — ҚРТ арқылы туған нәрестелердегі шала туылу ықтималдығына әсері анықталды. ҚРТ арқылы туған нәрестелер мерзімінен бұрын (ҚМ=4,56; 95% СА: 2,06–10,07), негізінен гестацияның ($p<0,001$) 34-36 аптасы аралығында туады және көбінесе кесарь тілігі (ҚМ=4,8; 95% СА: 2,83–8,24) арқылы босанады. Алғашқы 6 айында емізу мүмкіндігі табиғи жолмен туған нәрестелерге қарағанда (95% СА: 0,21–0,63) 2,8 есе төмен болды.

2. Туа біткен ақаулардың жиілігі және 5 жасқа дейінгі антропометриялық көрсеткіштер бойынша ҚРТ көмегімен туған балалар бақылау тобынан ерекшеленбеді. Алайда, олардың ми құрылымдарының жетілмегендігі 2,75 есе жоғары болды (95% СА: 1,09–6,93), бұл мерзімінен бұрын босанумен (ҚМ=26,92; 95% СА: 6,18–117,31) байланысты болды. Психомоторлық даму және жүйке жүйесінің ауруы топтар арасында статистикалық тұрғыдан айтарлықтай ерекшеленбеді.

3. ҚРТ иммундық жағдайға тәуелсіз әсер етеді: ҚРТ-дан кейінгі балаларда IgA және IgG деңгейінің төмендеуі ($p=0,003$), абсолютті лимфоцитоз ($p<0,001$), белсенді Т-лимфоциттер санының жоғарылауы ($p=0,001$) және Th ($p<0,001$) анықталды, бұл иммундық жауаптың бұзылу қаупін және вакцинация тиімділігінің төмендеуін көрсетеді.

4. ҚРТ көмегімен туған балаларда эндокриндік жағдайда (СТГ, ИТФ-1, қалқанша безінің гормондары, көмірсулар алмасуының көрсеткіштері және электролиттер) айтарлықтай ауытқулар анықталған жоқ.

5. Анықталған қауіп факторлары мен регрессиялық модельдер негізінде ҚРТ көмегімен дүниеге келген балаларды басқару алгоритмі жасалды. Бұл патологиялық жағдайлардың ықтималдығын болжауға мүмкіндік береді, олардың ерте диагностикасы мен алдын-алуды қамтамасыз етеді, бұл пациенттердің осы тобын медициналық қолдаудың тиімділігін арттырады.

Жұмысты апробациялау

Диссертацияның негізгі материалдары мен ережелері ұлттық және халықаралық мамандандырылған медициналық конгрестер мен конференцияларда ұсынылды:

- Ұлттық балаларды оңалту орталығының 15 жылдығына арналған «Реабилитология мен курортологияның басым бағыттары» Халықаралық қатысуымен IX республикалық ғылыми-практикалық конференцияда баяндама тақырыбымен «Қосалқы репродуктивтік технологиялардан кейінгі балалар, олар қандай?», 2022 жылғы 6-7 қазанда Астана, Қазақстан.

- «Ғылым және жастар: медициналық көмектің сапасы және медициналық сауаттылық жөніндегі конференция» жас ғалымдардың халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында стендтік баяндамамен «Пробиркадағы балалар - біз бүгін не білеміз?», 2023 жылғы 25 сәуір, Алматы, Қазақстан.

- ҚРМҚ XV халықаралық конгресінде «ҚРТ көмегімен туған балалардың антропометриялық сипаттамалары» тақырыбында постерлік баяндамамен, 2023 жылғы 10-11 қараша, Алматы, Қазақстан.

- «Педиатрияның өзекті мәселелері» Халықаралық қатысуымен өткен Ресей педиатрларының XXV Конгресінде «Қазақстанда ҚРТ көмегімен туған балалардың психомоторлық даму ерекшеліктері: проспективтік когорттық зерттеу» атты тезиспен, 2024 жылғы 1-3 наурыз, Ресей.

- «Asfen.Форум, жаңа буын-2024» II Халықаралық форумда «Қосалқы репродуктивтік технологиялардың көмегімен дүниеге келген балалардың денсаулық жағдайы» тезисімен, 2024 жылғы 6-7 маусым, Алматы, Қазақстан.

- «Бала және қоғам: Денсаулық, даму және тамақтану мәселелері» балалар дәрігерлерінің XI Еуразиялық конгресінде «Гормондық үйлесімділік: Қазақстанда қосалқы репродуктивтік технологиялардың көмегімен дүниеге келген балалардың эндокриндік бейіндерін зерттеу» тезисімен, 2024 жылғы 9-11 қазан, Баку, Әзірбайжан.

- Қазақстанның балалар дәрігерлерінің «Педиатрия мен балалар хирургиясының жетістіктері мен даму перспективалары» атты X съезінде «Қосалқы репродуктивтік технологиялар нәтижесінде туған балалардың денсаулық жағдайының кейбір көрсеткіштерін бағалау» тезисімен, 2024 жылғы 17-18 қазан, Алматы, Қазақстан.

- «Бедеулікті емдеудің заманауи тәсілдері. ҚРТ: бүгін және болашақ» атты XVI халықаралық ҚРМҚ конгресінде «Болашақ денсаулығы: педиатрдың көзімен ЭКҰ-дан кейінгі балалар» ауызша баяндамасымен, 08-09 қараша 2024 жыл, Алматы, Қазақстан.

- Әбу Әли Ибн Сино атындағы ТММУ Жас ғалымдар мен студенттерінің XX (мерейтойлық) халықаралық қатысуымен ғылыми-практикалық конференциясында «Инновациялардың арқасында туғандар: ҚРТ көмегімен дүниеге келген балалардың денсаулық жағдайын бағалау» тезисімен, 2025 жылғы 25 сәуір, Душанбе, Тәжікстан.

- XI SEUD congress 2025-те «Health status of children conceived via assisted reproductive technologies» постерлік баяндамасымен жас ғалымдар санатындағы Үздік постерлік баяндама үшін 1 орын иегері, 2025 жылғы 24-26 сәуір, Прага, Чехия.

- International Federation of Fertility Societies (IFFS) 2025 World Congress-те «Conception to Childhood: Unraveling the Immune Story of ART Kids»" постерлік баяндамасымен, 26-29 сәуір 2025 жыл, Токио, Жапония.

- «Педиатрия Виртуозы» халықаралық қатысуымен студенттер мен жас ғалымдардың алтыншы Бүкілресейлік педиатриялық форумында И. М. Сеченов атындағы МУ базасында, 3 дәрежелі диплом 19-23 мамыр 2025 жыл, Мәскеу, Ресей.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар. Зерттеу нәтижелері бойынша 15 ғылыми жұмыс жарияланды және баспаға қабылданды, оның ішінде:

Scopus деректер базасында индекстелетін журналдарда процентиі кемінде 25 – 5;

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған журналдарда – 3;

халықаралық конференция материалдарындағы үлесі – 7;

3 авторлық куәлік алынды;

әдістемелік ұсынымдар әзірленді және жарияланды: «Қосалқы репродуктивтік технологиялардың көмегімен туған балалардағы патологиялық жағдайларды болжау. Ерте жастағы жүргізу алгоритмі», Алматы: ПБХҒО, 2024. - 50 С. ҚР ДСМ «Салидат Қайырбекова атындағы денсаулық сақтауды дамытудың Ұлттық ғылыми орталығы» ШЖҚ РМК типографиялық тәсілмен бекітілді және басып шығаруға рұқсат етілді (2024 жылғы «30» қазандағы № 496).

«Практикалық репродуктология» клиникалық нұсқаулығы, академик В. Н. Локшиннің редакциясымен, KAZMEDPRINT, қараша 11, 2023. Тараудың авторы: ҚРТ сәтті өткізілгеннен кейін туған балалардың денсаулық жағдайы.

Авторлық куәліктер

1. 2023 жылғы 4 сәуірдегі № 34285 «Педиатриялық тіркеу карталары» авторлық куәлігі (авторлары: С. Х. Ильмуратова, Ж. Ж. Нұрғалиева)

2. 2023 жылғы 11 сәуірдегі № 34552 «Репродуктологиялық тіркеу карталары» авторлық куәлігі (авторлары: С. Х. Ильмуратова, В. Н. Локшин, А.Т. Абшекенова, М. Д. Сүлейменова)

3. 2024 жылғы 4 желтоқсандағы № 52144 (Қосалқы репродуктивтік технологиялардың көмегімен дүниеге келген балаларды жүргізу алгоритмі) авторлық куәлігі (авторлары: С. Х. Ильмуратова, В.Н. Локшин, Ж. Ж. Нұрғалиева)

Нәтижелерді практикаға енгізу

Диссертациялық зерттеу материалдары аймақтық деңгейде қолданылады:

- PERSONA клиникасында, ИРМ және ПБХҒО-да сәтті ҚРТ бағдарламасынан өткен әйелдердің медициналық жазбаларынан ғылыми зерттеу мақсатында ақпарат жинау кезінде. 2023 жылғы 5 мамырдағы №1, 2023 жылғы 11 мамырдағы №2, 2023 жылғы 13 маусымдағы № 6 енгізу актілері.

- Балаларды тексеру және ғылыми зерттеу аясында медициналық карталардан ақпарат жинау кезінде PERSONA клиникасында, ИРМ және ПБХҒО-да. 2023 жылғы 5 мамырдағы №2, 2023 жылғы 11 мамырдағы №1, 2023 жылғы 13 маусымдағы № 5 енгізу актілері.

- Әдістемелік ұсыныстарды дайындау кезінде «Қосалқы репродуктивтік технологиялардың көмегімен туған балалардағы патологиялық жағдайларды болжау. Ерте жастағы жүргізу алгоритмі» (2024 жылғы 30 қазандағы № 496). Алматы қ. № 11 МЕ ШЖҚ КМК және Алматы қ. ДСБ № 8 МЕ ШЖҚ КМК енгізу актілері.

- С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-дың Амбулаторлық педиатрия кафедрасының 2 курс резиденттеріне арналған оқу процесіне енгізілген, 2025 жылғы 9 маусымдағы №10 КОӘК отырысының хаттамасымен бекітілген.

Автордың жеке үлесі.

Автор ҚР ДСМ ЖТН АР14872103 «ҚРТ нәтижесінде туған балалардың соматикалық және психоэмоционалдық мәртебесін айқындау, балаларды жүргізудің болжамды моделі мен қағидаттарын әзірлей отырып» ғылыми-техникалық жобасын бағдарламалық-нысаналы қаржыландыруды алуға арналған гранттық өтінімге аннотация дайындауға қатысушы болды. Диссертация тақырыбы бойынша отандық және шетелдік әдебиеттерге аналитикалық шолу дербес жүргізілді, зерттеудің мақсаты мен міндеттері, сондай-ақ зерттелетін үлгінің көлемі мен құрамы анықталды, зерттеу дизайны жасалды. Диссертант ғылыми консультанттардың жетекшілігімен анамнездік деректерді жинауға және «ПБХҒО» АҚ базасында пациенттерді клиникалық және зертханалық тексеруден өткізуге қатысты. Автор қорытындыларды қалыптастырумен және әдістемелік ұсыныстарды әзірлеумен алынған нәтижелерге статистикалық талдау жүргізді. Диссертациямен мақалалар, авторлық куәліктер, әдістемелік ұсынымдар, сондай-ақ осы диссертацияның қолжазбасы дайындалып, жарияланды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс машинамен басылған мәтіннің 131 бетінде баяндалған, 8 сурет пен 59 кестені қамтиды; кіріспеден, 8 тараудан (оның ішінде 6 тарауда өз зерттеулері), зерттеудің негізгі қорытындыларынан, практикалық ұсыныстардан, 194 сілтемені қамтитын әдебиеттер тізімінен тұрады, оның 14 – отандық, 180 – шетелдік авторлар.

ABSTRACT
of the dissertation work of Ilmuratova Sevara Khabibullayevna
on the topic «Key health indicators of children born after assisted reproductive
technologies and their management principles», submitted for the degree of Doctor of
Philosophy (PhD) in the educational program 8D10141 – "Medicine"

Relevance of the study:

Infertility affects every sixth married couple worldwide, making assisted reproductive technologies (ART) a key solution to this problem. Approximately 4 million ART cycles are performed annually worldwide, resulting in the birth of more than 1 million children. In some countries (Belgium, Denmark, Iceland), the proportion of children conceived after ART exceeds 4% of all newborns. According to ESHRE (2025), more than 13 million children worldwide (Adamson et al. 2025), including over 40,000 in Kazakhstan, have been born thanks to ART.

The "Ansagan Sabi" program (since 2021) provides 7,000 annual reimbursed IVF cycles, resulting in 9,000 births (Lokshin et al. 2024). However, the rapid development of ART and the introduction of new technologies require an in-depth study of long-term health consequences for these children.

Existing research shows contradictory findings regarding perinatal outcomes, anthropometrics, congenital anomalies, neurodevelopment, cardiometabolic risks, and endocrine/immune status compared to naturally conceived children (citing 35 key references).

Despite extensive research, data on the health status of ART-conceived children remain contradictory. While some authors found no significant differences in perinatal outcomes (Potiris et al. 2024), anthropometric indicators (Berntsen et al. 2019; Zyuzikova et al. 2019), frequency of congenital anomalies (Li et al. 2022; Serafin et al. 2022), cognitive development (Ferreira et al. 2018; Diop et al. 2019; Spangmose et al. 2019; Bergh and Wennerholm 2020; Goisis et al. 2020; Norrman et al. 2020; Farhi et al. 2021; Roychoudhury et al. 2021), cardiometabolic risks (Belva et al. 2018; Hart et al. 2022; Mizrak et al. 2022; Yeung et al. 2022; Asserhøj et al. 2024), endocrine (Steiner et al. 2020; Kyhl et al. 2024) and immune pathology (Xu et al. 2021) compared to naturally conceived children, other studies have identified differences in these indicators (Hansen et al. 2018; Belva et al. 2019; Jwa et al. 2019; Lei et al. 2019; Levin et al. 2019; Liang et al. 2019; Cochrane et al. 2020; Cui et al. 2020; Punjani and Lamb 2020; Rissanen et al. 2020; Zandstra et al. 2020; Fauque et al. 2021; Ganer Herman et al. 2021; Hoyos and Ory 2021; Huang and Fu 2021; Luke et al. 2021; Wessel et al. 2021; Zhang et al. 2021; Mitter et al. 2022; Mikheeva et al. 2022; Carlsen et al. 2023; Luo et al. 2024; Terho et al. 2024).

The development of scientifically based principles for managing and preventing possible complications in ART-conceived children is particularly relevant, which is important for the healthcare system and improving the demographic situation. This research aims to address existing gaps in this field.

The purpose of the research: To develop pathogenetically based principles for managing children born after assisted reproductive technologies based on assessment of their health status.

Research objectives:

1. To study perinatal outcomes and anthropometric characteristics of children under 5 years old born after various ART programs in comparison with naturally conceived children, taking into account maternal risk factors.
2. To examine the prevalence of congenital malformations and features of psychomotor and cognitive development in ART-conceived children compared to naturally conceived children.
3. To investigate the immune status of children born after various oocyte fertilization methods in IVF programs (conventional IVF or ICSI/FET or Fresh-ET) in comparison with naturally conceived children.
4. To study the effect of ART on the endocrine status of ART-conceived children compared to naturally born children.

5. To develop an algorithm for managing children born after ART.

Materials and research methods:

Study design: Cross-sectional observational controlled study with case-control matching (2022-2024) within the project IRN AP14872103 (ClinicalTrials.gov ID: NCT06094998).

Research base: National Scientific Center for Pediatrics and Children's Surgery (NSCPCS), International Clinical Center for Reproductology PERSONA, Institute of Reproductive Medicine (IRM), ECOMED (Almaty).

Study groups: Main group - 120 ART children; Control group - 132 spontaneously conceived children.

Inclusion criteria: Successful ART program after IVF and ICSI, as well as FET and Fresh-ET with singleton or multiple pregnancy and birth of a child between 2017 and 2022. Exclusion criteria: Intrauterine insemination using either partner's or donor sperm, as well as programs with donor gametes and surrogacy.

Data collection methods:

- Questionnaires: Gynecological, obstetric and reproductive history of mothers
- Clinical examination of children: Perinatal outcomes, anthropometric characteristics, psychomotor development, congenital malformations, immune and endocrine status
- Laboratory tests: Immunological (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, HLA-DR; IgM, IgA, IgG) and endocrinological (TSH, free T4, free T3, insulin, IGF-1, GH, glucose, electrolytes) parameters

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v.26. Methods: Descriptive statistics (Me [Q1; Q3]), nonparametric tests (Mann-Whitney, χ^2), ROC analysis, binary and ordinal logistic regression ($p < 0.05$).

Scientific novelty of the research:

1. In the Kazakh population of children conceived by ART, for the first time an increase in the frequency of premature births (25% versus 6.8%) and delivery by caesarean section (70% versus 32.6%) was shown compared to natural conception. The most significant maternal risk factors for late prematurity were multiple births, smoking, and pre-eclampsia.

2. For the first time in a Kazakh sample, it was shown that children after ART more often have signs of immaturity of brain structures (13.3% versus 5.3%), which is associated with a higher frequency of premature births.

3. For the first time for a Kazakh cohort, it was shown that the frequency of congenital developmental defects and psychomotor development indicators in children after ART are comparable with the control group.

4. For the first time, the independent effect of ART on the offspring's immune status was shown by absolute lymphocytosis ($p < 0.001$), increased Th-cell count ($p < 0.001$), a decrease in active CD3+HLA-DR+ T-lymphocytes ($p = 0.001$), and decreased IgA concentration ($p = 0.003$) and IgG ($p = 0.003$) below the age references.

5. In the Kazakh population, for the first time, it was established that the endocrine status of children conceived by ART does not differ from the indicators of children conceived naturally, despite the use of hormonal therapy in mothers.

Practical significance of the dissertation:

1. Significant health indicators of ART-conceived children were studied in relation to parental factors. Predictive models for late prematurity and brain structure immaturity detected by neurosonography were developed.

2. Obtained data on cellular and humoral immunity changes allowed establishing the effect of ART procedures on immune dysfunction in the Kazakh population.

3. Results of comprehensive clinical and laboratory examinations of children and analysis of their anamnestic data enabled the development of a pathogenetically based management algorithm considering improved approaches to pregnancy management, delivery, neonatal, and postnatal periods.

4. Methodological recommendations for managing ART-conceived children were developed based on established high rates of multiple births, prematurity, cesarean sections, and ineffective breastfeeding in ART-conceived children group.

The main provisions submitted for protection

4. ART does not affect anthropometric parameters, cognitive development, endocrine system status, or risks of congenital malformations.

5. Pregnancies following ART are more frequently multiple (18.3%), complicated by preterm birth (25%), and delivered via cesarean section (70%) at 34-36 weeks of gestation. ART-conceived children have lower rates of breastfeeding during the first 6 months after birth and higher frequency of brain structure immaturity detected by neurosonography. The high proportion of preterm births and brain immaturity in ART-conceived children is associated with maternal gynecological diseases and complicated obstetric history.

6. Comparative analysis established ART's independent effect on the immune profile of ART-conceived children, contributing to weakened immune response and reduced vaccination efficacy.

Results:

1. The influence of maternal risk factors - multiple births (with aOR=9.5; 95% CI: 2.97-30.36), smoking (with aOR =12.38; 95% CI: 1.42-108.16), and premenopause (with aOR =7.36; 95% CI: 1.42-38.09) was found to be unaffected in children conceived by ART. ART-conceived children are more likely to be born prematurely (OR =4.56; 95% CI: 2.06-10.07), predominantly between 34-36 gestational weeks ($p<0.001$), and more likely to be delivered by caesarean section (OR = 4.8; 95% CI: 2.83-8.24). Their odds of breastfeeding in the first 6 months were 2.8 times lower than those of naturally conceived children (95% CI: 0.21-0.63).

2. In terms of frequency of congenital malformations and anthropometric indicators, children born after ART up to 5 years old did not differ from the control group. However, they were 2.75 times more likely to have immature brain structures (95% CI: 1.09-6.93), which was associated with preterm delivery (aOR=26.92; 95% CI: 6.18-117.31). Psychomotor development and morbidity of the nervous system did not differ statistically between groups.

3. ART has an independent influence on the immune status: in ART-conceived children, there is a decrease of IgA and IgG levels ($p=0.003$), absolute lymphocytosis ($p<0.001$), an increase of active T-lymphocytes ($p=0.001$) and Th ($p<0.001$), which indicates a risk of impaired immune response and reduced vaccination efficacy.

4. Significant abnormalities in endocrine status (STH, IGF-1, thyroid hormones, carbohydrate exchange rates, and electrolytes) were not detected in ART-conceived children.

5. Based on the identified risk factors and regression models, an algorithm has been developed to manage children conceived by ART. It makes it possible to predict the likelihood of pathological conditions, ensures their early diagnosis and prevention, which increases the effectiveness of medical support for this group of patients.

Evaluation of results.

The main materials and provisions of the dissertation were presented at national and international specialized medical congresses and conferences:

- at the IX Republican scientific and practical conference with international participation "Priority areas of rehabilitation and balneology", dedicated to the 15th anniversary of the National Center for Children's Rehabilitation, with the topic of the report "Children after assisted reproductive technologies, what are they like?", October 6-7, 2022, Astana, Kazakhstan.

- at the international scientific and practical conference of young scientists "Science and youth: conference on the quality of medical care and medical literacy" with a poster report "Test tube children - what do we know today?", April 25, 2023, Almaty, Kazakhstan.

- at the XV International Congress of KARM with a poster report on the topic "Anthropometric characteristics of children born with the help of ART", November 10-11, 2023, Almaty, Kazakhstan.
- at the XXV Congress of Pediatricians of Russia with international participation "Actual Problems of Pediatrics" with the abstract on the topic "Features of psychomotor development

of children born with the help of ART in Kazakhstan: a prospective cohort study", March 1-3, 2024, Russia.

- at the II International Forum "Asfen.Forum, new generation - 2024" with the abstract "Health status of children conceived with the help of assisted reproductive technologies", June 6-7, 2024, Almaty, Kazakhstan.

- at the XI Eurasian Congress of Pediatricians "Child and Society: Problems of Health, Development and Nutrition" with the abstract "Hormonal harmony: a study of endocrine profiles of children conceived with the help of assisted reproductive technologies in Kazakhstan", October 9-11, 2024, Baku, Azerbaijan.

- at the 10th Congress of Pediatricians of Kazakhstan "Achievements and Prospects for the Development of Pediatrics and Pediatric Surgery" with the thesis "Evaluation of Some Health Indicators of Children Born as a Result of Assisted Reproductive Technologies", October 17-18, 2024, Almaty, Kazakhstan.

- at the XVI International Congress of KARM "Modern Approaches to Infertility Treatment. ART: Present and Future", with an oral report "Health of the Future: Children after IVF through the Eyes of a Pediatrician", November 08-09, 2024, Almaty, Kazakhstan.

- at the 20th (anniversary) scientific and practical conference of young scientists and students of the State Educational Institution Tajik State Medical University named after Abu Ali ibn Sino with international participation, with the thesis on the topic "Born Thanks to Innovations: Assessment of the Health of Children Conceived with the Help of ART", April 25, 2025, Dushanbe, Tajikistan.

- at the XI SEUD congress 2025 with a poster presentation "Health status of children conceived via assisted reproductive technologies", April 24-26, 2025, Prague, Czech Republic - 1st place for the best poster presentation in the young scientist's category.

- at the International Federation of Fertility Societies (IFFS) 2025 World Congress with a poster presentation "Conception to Childhood: Unraveling the Immune Story of ART Kids", April 26-29, 2025, Tokyo, Japan.

- at the Sixth All-Russian Pediatric Forum of Students and Young Scientists with International Participation "Pediatric Virtuoso" based at the Institute of Electronic Medical Education FSBEI HE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), May 19-23, 2025, Moscow, Russia - 3rd degree diploma.

Publications on the topic of the dissertation.

Based on the results of the study, 15 scientific papers were published and accepted for publication, including:

- in journals indexed in the Scopus database with at least the 25th percentile - 5;
- in journals recommended by the Committee for Quality Assurance in Education and Science of the Republic of Kazakhstan - 3;

- in the materials of international conferences - 7;

- 3 copyright certificates were received;

- methodological recommendations were developed and published: "Prediction of pathological conditions in children conceived with the help of assisted reproductive technologies. Algorithm for management at an early age", Almaty: Scientific Center for Pediatrics and Pediatric Surgery, 2024. - 50 p. Approved and permitted for publication in printing by the Republican State Enterprise on the Right of Economic Management "National Scientific Center for Healthcare Development named after Salidat Kairbekova" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (No. 496 dated October 30, 2024).

- Clinical guide "Practical Reproductology" edited by academician V.N. Lokshin, KAZMEDPRINT, November 11, 2023. Chapter author: Health status of children born after successful ART.

Inventor's certificate

1. Inventor's certificate "Pediatric registration cards" No. 34285 dated 4 April 2023 (authors: Ilmuratova S.Kh., Nurgalieva Zh.Zh.)

2. Inventor's certificate "Reproductive registration cards" No. 34552 dated 11 April 2023 (authors: Ilmuratova S.Kh., Lokshin V.N., Abshekenova A.T., Suleimenova M.D.)

3. Inventor's certificate "Algorithm for managing children conceived with the help of assisted reproductive technologies" No. 52144 dated 4 December 2024 (authors: Ilmuratova S.Kh., Lokshin V.N., Nurgalieva Zh.Zh.)

Implementation of results into practice

The materials of the dissertation research were used at the regional level:

- when collecting information for scientific research from the medical records of women who underwent a successful ART program at the Persona clinic, IRM, and the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery. Implementation acts No. 1 dated May 5, 2023, No. 2 dated May 11, 2023, No. 6 dated June 13, 2023

- when examining children and collecting information from medical records as part of scientific research at the Persona clinic, IRM, and the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery. Implementation acts No. 2 dated May 5, 2023, No. 1 dated May 11, 2023, No. 5 dated June 13, 2023

- when preparing methodological recommendations "Prediction of pathological conditions in children conceived with the help of assisted reproductive technologies. Algorithm of management at an early age" (No. 496 dated "30" October 2024). Acts of implementation in the Municipal state enterprise on the right of economic management "Municipal outpatient clinic No. 11" of Almaty and "Municipal outpatient clinic No. 8" of the public health department of Almaty.

- in the educational process of the Department of Outpatient Pediatrics of the S.D. Asfendiyarov KazNMU for 2nd year residents - approved by the record of the meeting of the KOPI No. 10 dated June 09, 2025.

Personal contribution of the dissertation candidate.

The author was a participant in the preparation of the abstract for a grant application for receiving program-targeted financing of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for the scientific and technical project IRN AP14872103 "Somatic and psychosocial status of children after ART determination with the development of prediction model and principles of child management". An analytical review of local and foreign literature on the topic of the dissertation was independently conducted, and the purpose and objectives of the study were determined, as well as the volume and composition of the studied sample, the design of the study was developed. The PhD candidate, under the supervision of scientific consultants, participated in collecting anamnestic data and conducting clinical and laboratory examinations of patients at the JSC Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery. The author conducted a statistical analysis of the results obtained, drawing conclusions and developing methodological recommendations. The dissertation was prepared and published articles, inventor's certificates, methodological recommendations, as well as the manuscript of this thesis.

Volume and structure of the dissertation

The dissertation is presented on 131 pages of typewritten text, includes 7 figures and 59 tables; consists of an introduction, 8 chapters (including 6 chapters of the author's own research), key research findings, practical recommendations, a list of references including 194 references, of which 14 are local and 180 are foreign authors.