

Вспомогательные репродуктивные технологии и детское сердце

Е.Н. Павлюкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3081-9477>, pavluk@cardio-tomsk.ru

М.В. Колосова², <https://orcid.org/0000-0002-5550-5925>, kolosova_mv@inbox.ru

Е.О. Алексеева^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0335-9126>, alexeeva_777@mail.ru

Р.С. Карпов⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>, karpov@cardio-tomsk.ru

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111А

² Сибирский государственный медицинский университет; 634002, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

³ Клиники ООО «Абовомед»; 634062, Россия, Томск, ул. Бирюкова, д. 12

Резюме

Активное применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) помогло добиться весьма внушительных результатов, что позволяет рассматривать данный метод как один из эффективных подходов к лечению бесплодия. К настоящему моменту во всем мире с помощью ВРТ рождено более 8 млн детей. В то же время ВРТ являются важным фактором риска, поскольку долгосрочные последствия для морфологии и функции детского сердца могут предрасполагать к преждевременной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Данные факты требуют пересмотра традиционных представлений о долгосрочной безопасности их применения, формировании специальных регистров. Создание регистров применения ВРТ оптимизирует процесс длительного наблюдения за детьми, рожденными при их применении. Представленный в обзоре анализ экспериментальных и клинических исследований создает теоретическую базу для понимания тонких механизмов формирования постнатального здоровья у детей, рожденных преждевременно и в процессе применения вспомогательных репродуктивных технологий. Настоящий обзор литературы позволит врачам различных специальностей (эмбриологам, репродуктологам – акушерам-гинекологам, неонатологам, педиатрам, терапевтам, кардиологам) и производителям питательных сред для культивирования существенно расширить традиционные представления о влиянии ВРТ на здоровье сердечно-сосудистой системы в детском возрасте, поскольку даже небольшие изменения условий культивирования и состава питательной среды для эмбриона, особенности течения беременности могут иметь существенные отсроченные эффекты для здоровья детей, рожденных при применении ВРТ. Следовательно, очевидна важность наблюдения за детьми данной клинической группы с целью дальнейшего выяснения возможных долгосрочных последствий для здоровья, более глубокого понимания фундаментальных закономерностей постнатального развития и ранней диагностики субклинических нарушений сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, интранатальный онтогенез, постнатальный онтогенез, детское сердце, механика детского сердца, ремоделирование детского сердца

Благодарности. Публикация выполнена в соответствии с планом Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний».

Для цитирования: Павлюкова ЕН, Колосова МВ, Алексеева ЕО, Карпов РС. Вспомогательные репродуктивные технологии и детское сердце. *Медицинский совет*. 2023;17(17):11–22. <https://doi.org/10.21518/ms2023-279>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assisted reproductive technologies and the children's heart

Elena N. Pavlyukova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3081-9477>, pavluk@cardio-tomsk.ru

Marina V. Kolosova², <https://orcid.org/0000-0002-5550-5925>, kolosova_mv@inbox.ru

Evgeniya O. Alekseeva^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0335-9126>, alexeeva_777@mail.ru

Rostislav S. Karpov⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>, karpov@cardio-tomsk.ru

¹ Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS; 111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia

² Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634002, Russia

³ Clinics of Abovomed LLC; 12, Biryukova St., Tomsk, 634062, Russia

Abstract

The active use of assisted reproductive technologies has allowed us to achieve very impressive results, which allows us to consider this method as one of the effective approaches to infertility treatment. More than eight million children have been born worldwide with the help of assisted reproduction to date. At the same time, assisted reproductive technologies are

an important risk factor, since long-term consequences for the morphology and function of the child's heart can predispose to premature cardiovascular morbidity and mortality. These facts require a revision of traditional ideas about the long-term safety of their use, the formation of special registers. The creation of registers of the use of assisted reproductive technologies optimizes the process of long-term monitoring of children born with their use. The analysis of experimental and clinical studies presented in the review creates a theoretical basis for understanding the subtle mechanisms of the formation of postnatal health in children born prematurely and in the process of using inflammatory reproductive technologies. This review of the literature will allow doctors of various specialties (embryologists, reproductologists – obstetricians-gynecologists, neonatologists, pediatricians, therapists, cardiologists) and producers of culture media to significantly expand traditional ideas about the impact of assisted reproductive technologies on the health of the cardiovascular system in childhood, since even small changes in the conditions of cultivation and the composition of the culture medium for the embryo, the peculiarities of the course of pregnancy can have significant delayed effects on the health of children, born with the use of assisted reproductive technologies. Therefore, it is obvious the importance of monitoring children of this clinical group in order to further clarify possible long-term health consequences, a deeper understanding of the fundamental patterns of postnatal development and early diagnosis of subclinical disorders of the cardiovascular system.

Keywords: assisted reproductive technologies, intranatal ontogenesis, postnatal ontogenesis, children's heart, mechanics of children's heart, remodeling of children's heart

Acknowledgments. The publication was made due to the plan of the Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS on the fundamental topic “Fundamental aspects of the formation of structural and functional changes in the heart and blood vessels in different age groups at the preclinical, clinical stages and after hemodynamic correction of cardiovascular diseases”.

For citation: Pavlyukova EN, Kolosova MV, Alekseeva EO, Karpov RS. Assisted reproductive technologies and the children's heart. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(17):11–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-279>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Второе десятилетие нового тысячелетия характеризуется по-прежнему широко распространенным бесплодием у женщин и мужчин детородного возраста. Во всем мире более 186 млн человек (10–25% населения) страдают бесплодием, при этом каждая шестая пара испытывает бесплодие по крайней мере один раз в течение своей репродуктивной жизни [1–4]. За последнее время использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивается на 5–10% в год. ВРТ рассматриваются как один из эффективных методов лечения бесплодия, в том числе в группе женщин старше 40 лет [1–5]. На современном этапе ВРТ представляют несколько вариантов лечения, включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), донорство спермы, донорство ооцитов, инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), перенос гамет и зигот, замораживание эмбрионов, вспомогательный хетчинг (манипулирование с zona pellucida) [6], суррогатное материнство, преимплантационную генетическую диагностику и пролонгированное культивирование эмбрионов [3, 5, 7, 8].

После первой успешной процедуры ЭКО в 1978 г. использование ВРТ расширилось и стало обычным явлением во всем мире, составляя порядка 2–6% родов в развитых странах [9]. Подсчитано, что с момента появления первого ребенка, зачатого с применением ВРТ, с помощью технологии рождено более 8 млн детей [2, 9]. В то же время ВРТ представляют собой важный фактор риска для здоровья детей в долгосрочной перспективе в связи с дебютами неинфекционных заболеваний, а также потенциально серьезными социально-экономическими последствиями [8, 10, 11]. К данному моменту в профессиональной

среде сформировано мнение, что ВРТ являются важным фактором риска дебютов сердечно-сосудистых заболеваний, что требует пересмотра представлений о долгосрочной безопасности применения ВРТ, активного обсуждения их будущего использования [12–14] и формирования специальных регистров применения [15].

Таким образом, общество и профессиональные объединения специалистов в области биологии и медицины должны активно вести диалог, дискутируя о будущем ВРТ при формировании общественного здоровья, последствиях их экспоненциального роста с учетом социокультурных, религиозных, этических, экономических, демографических и юридических аспектов. Отдельным направлением дискуссии должна стать проблема разработки и совершенствования современной нормативной правовой базы в различных странах, включая требования к питательным средам и качеству протоколов ВРТ [16, р. 333; 17], поскольку общество несет ответственность за реализацию успехов, достигнутых при внедрении ВРТ [17–21].

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ФАКТОРЫ РИСКА

Оценка состояния здоровья детей, зачатых с применением ВРТ [5, 8], прогноз реализации потенциальных рисков в данной клинической группе требуют динамического мониторинга во все периоды постнатального роста и развития с применением мультидисциплинарного подхода [22]. На основе эпидемиологических исследований, показывающих связь между неблагоприятными событиями в начале жизни и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни, сформулирована гипотеза о фетальном программировании сердечно-сосудистых

заболеваний [7, 23, 24]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования создают теоретическую базу для понимания тонких механизмов формирования постнатального здоровья у преждевременно рожденных и в процессе применения ВРТ [24, 25]. Очевидно, что выявленные долгосрочные последствия для морфологии и функции детского сердца, в свою очередь, могут предрасполагать к преждевременной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [24].

Исследования, проведенные различными группами исследователей, позволяют утверждать: эффекты ЭКО реализуются на метаболическом уровне в постнатальный период, их применение приводит к нарушению соотношения полов при рождении [26], поскольку неоптимальная среда может повлиять на эмбриональное развитие в плане половой дифференцировки на доимплантационной стадии [26, 27].

Неоптимальная материнская среда во время беременности, инициированной с применением ВРТ, предрасполагает потомство к хроническим заболеваниям в более поздней жизни [25]. Важную роль в понимании данной проблемы с точки зрения протекания процессов репродукции человека играют процессы, описываемые в достаточно новой отрасли знаний – микрофлюидике, изучающей характер движения жидкости различных биологических сред (в том числе движение спермы, сокращение материнских фаллопиевых труб, влияние усилий сдвига, сжатия и трения на процессы репродукции и т. д.) [1, 28, 29] и анализирующей возможности применения новых знаний в конкретных технологиях ВРТ [28, 30, 31].

Установлены характеристики перистальтики матки здоровой женщины в диапазоне 0,008–0,029 Гц, что составляет порядка одного сокращения в минуту, которые носят симметричный характер [1]. У пациенток с бесплодием, страдающих эндометриозом, перистальтическая активность матки значительно увеличена по сравнению со здоровыми. Аномальные перистальтические паттерны обнаружены также у пациенток с миомой матки [31]. Динамическая среда фаллопиевых труб и матки (напряжение, трение, усиление моторики) создает уникальные условия для поддержания оптимального развития эмбриона, модулируя экспрессию генов, секретирова трофические аутокринные/паракринные факторы и создавая необходимые поверхностные градиенты концентрации калия, кальция и кислорода, поддерживая в культурах *in vitro* уровни концентрации O_2 выше, чем в естественных условиях окружающей среды, что может иметь неблагоприятные последствия [28, 29]. Серией исследований в эксперименте показано, что если скорость потока жидкости возле эмбриона составляла 0,1 и 0,5 мл/ч, то это ухудшало его развитие и рост, приводя к высокой частоте появления аномальных эмбрионов [32]. Перемещение эмбриона периодическими импульсами на физиологических частотах порядка 0,1 Гц при скорости жидкости 17,9 нл/мин [33], напротив, улучшало его развитие. Эффект меньшего повреждения ДНК давала сортировка спермы без центрифугирования [28, 29].

Выявлено влияние биения ресничек, пульсирующего мышечного сокращения матки, материнских фаллопиевых труб и перемещения спермы на создание сил, движущих биологические жидкости [34]. Перемещение жидкости, в свою очередь, увеличивает положительный эффект гормонов и питательных веществ на эмбрионы. Сегментарные мышечные сокращения в яйцевом и механическое перемешивание жидкости яйцевода эпителиальными ресничками приводят к механическому воздействию на эмбрионы, включая напряжение сдвига, сжатие при перистальтическом движении стенки маточной трубы и кинетические силы трения между эмбрионом и ресничками [31]. Существуют данные об оптимизации развития эмбриона в искусственных условиях путем имитации усилий сдвига, сжатия и трения, которое испытывает эмбрион в здоровых материнских фаллопиевых трубах. Применение механической микровибрации к эмбрионам в течение нескольких секунд при частотах 20–44 Гц приводило к увеличению частоты беременности у людей, а также скорости образования бластоцист и созреванию ооцитов в эксперименте [35].

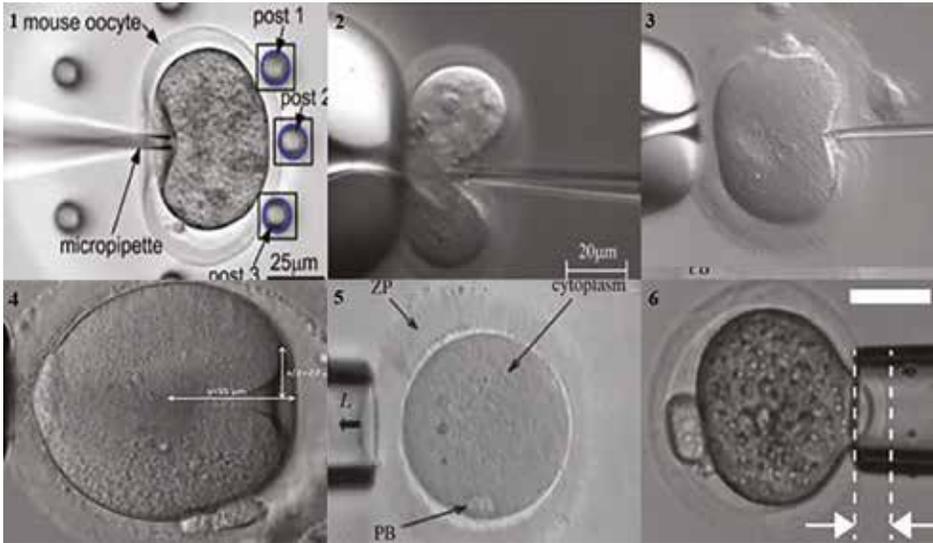
Влияние морфологии яйцеклетки на стадии МII (метафаза II – состояние *zona pellucida* (внешней мембраны), гранулярной области в цитоплазме яйцеклетки, наличие вакуолей или цитоплазматических включений) на уровень женской репродуктивности и потенциал развития будущего эмбриона в настоящий момент не вызывает сомнений [8]. Оценка гамет (ооцитов и сперматозоидов), предопределяющих будущее качество развивающихся эмбрионов, является ключевым фактором при выборе эмбриона для переноса и необходима в комплексном анализе результативности программ ЭКО [8].

Известно, что механические свойства ооцита и эмбриона изменяются динамически в процессе развития, и, возможно, их необходимо постоянно регулировать для обеспечения успешного эмбриогенеза [35]. Яйцеклетки человека становятся «мягче» во время созревания [31]. Качественные наблюдения за состоянием ооцитов при выполнении ИКСИ показали, что ответ мембраны на пункцию иглой предопределяет в дальнейшем морфологию эмбрионов и выживаемость в культуре, а внешний вид, размер и стойкость инъекционной воронки при ИКСИ коррелировали с созреванием ооцитов, сопровождающимся увеличением цитоплазматической вязкости (*рис. 1*) [35].

По мнению T. Inoue et al., C. Ottolini et al. после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) часто возникает дегенерация ооцитов, при этом одним из факторов риска является их низкое качество [36, 37]. Создание устройств для решения проблемы манипуляции ооцитами, а также перспективные достижения в функционировании роботизированных устройств для автоматизации ИКСИ не исключают активного воздействия на клетки (процесс инъекции, микрозахват, обработка эмбрионов с измерением их качества) [36], что необходимо учитывать при проведении ВРТ и оценке реализации возможных факторов риска в отдаленные промежутки времени для рожденных детей.

● **Рисунок 1.** Изменение морфологии ооцита при подталкивании клетки (1); микрофотография ооцита, деформированного с помощью микроиглы (2, 3); ооцит сразу после удаления инъекционной пипетки (показан соответствующий объем воронки; x – расширение воронки в месте впрыскивания; y – глубина впрыскивания) (4) [15, 30]; изменение морфологии ооцита при аспирации (5, 6) [30]

● **Figure 1.** Morphology changes in the oocyte upon pushing the cell (1); micrograph of an oocyte deformed by means of the microneedle (2, 3); oocyte immediately after withdrawal of the injection pipette (the corresponding funnel volume is shown; x is the funnel expansion at the site of injection; y is the depth of injection) (4) [15, 30]; morphology changes in the oocyte upon aspiration (5, 6) [30]



кровоизлияний, высокую частоту аномального развития пуповины. Развитие многоплодной беременности имеет риски развития хронической плацентарной недостаточности [42]. Вышеобозначенные факторы, бесспорно, оказывают непосредственное влияние на формирование гипоксического состояния во внутриутробный период развития плода в процессе течения беременности, инициированной с применением ВРТ.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

ВРТ предполагает многократные воздействия, включая суперовуляцию, манипуляции, культивирование и перенос эмбрионов, подвергая гаметы и эмбрионы влиянию изменений гормональной среды, температуры, pH и напряжения кислорода. Эти воздействия происходят в критические моменты развития, совпадая с глобальным эпигенетическим перепрограммированием, эффекты которого сохраняются и во взрослом возрасте [7, 23, 43, 44].

Понимание механизмов, лежащих в основе индуцированных ВРТ изменений сердечно-сосудистого фенотипа, обуславливает и понимание возможностей для их предотвращения и (или) раннего вмешательства. ВРТ в известной степени формируют сердечно-сосудистый фенотип, увеличивая риск дебютов сердечно-сосудистых заболеваний вследствие наличия неоптимальных условий, формирующих эпигенетические изменения у эмбриона, что в результате способствует нарушениям сердечно-сосудистой системы [7, 45].

Ожидается, что перенос одного эмбриона устранил дополнительный риск для плода, связанный с многоплодной беременностью, а имплантация трехдневных эмбрионов, по-видимому, приведет к снижению рисков для плода больше, чем имплантация бластоцисты [45]. Улучшение/коррекция условий работы с эмбрионом может ослабить индуцированные ВРТ эпигенетические изменения [39, 45]. Наиболее актуальными эпигенетическими механизмами, которые регулируют экспрессию генов без изменения последовательности ДНК, считаются метилирование ДНК, модификация гистонов, геномный импринтинг и структурное ремоделирование хроматина [7, 23, 45].

Биомаркером преждевременного старения считается изменение длины теломер, представляющих собой повторяющиеся нуклеотидные последовательности на концах хромосом, которые защищают их от разрушения и регулируют функцию клеток и тканей. Более короткая длина теломер связана с более ранней смертностью,

МЕХАНИЗМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ЗДОРОВЬЕ ПОТОМСТВА

Различные механизмы могут быть ответственны за негативные последствия, связанные с применением ВРТ. К ним относятся: эффект стимуляции яичников, качество яйцеклеток, использование донорских яйцеклеток [38], состояние эндометрия; эффект культивирования эмбрионов в лабораторных условиях; вклад родителей, подверженных многим заболеваниям [31]. Существует мнение, что «манипулирование с zona pellucida (вспомогательный хетчинг) введено в клиническую практику без доказательств безопасности данной процедуры и с низким биологическим обоснованием его необходимости. Выделяют несколько способов вспомогательного хетчинга: создание отверстия или щели различных размеров; истончение zona pellucida; пробивание, разрезание; ферментативное или химическое расщепление; прожигание zona pellucida с помощью лазерного луча» [6]. Установлено, что механические характеристики катетеров (мягкие или жесткие) [39–41], временной интервал перед выводом катетера после трансплантации эмбриона, скорость впрыскивания эмбриональной жидкости (повышенная травматизация эмбрионов при высоких скоростях их введения в полость матки) также влияют на эффективность применения ВРТ [39–41].

Патологоанатомические исследования ткани плаценты при беременностях с использованием ВРТ выявили большую частоту отслойки и предлежания плаценты, меньшую толщину и массу, большее количество

сердечно-сосудистыми заболеваниями. Скорость дезорганизации теломер подвержена влиянию окружающей среды, причем эти эффекты опосредованы, по крайней мере частично, окислительным стрессом и воспалением. Изменения структуры теломер могут быть заметными уже в раннем возрасте [46, 47]. Одним из перспективных молекулярных инструментов для изучения прогностических маркеров сердечно-сосудистой дисфункции, метаболического синдрома и других патологий у детей, рожденных после применения ВРТ, является измерение активности теломеразы (обратной транскриптазы), поддерживающей длину теломер, и длины собственно теломер [47, 48]. Так, установлено снижение относительной длины теломер лейкоцитов младенцев (гестационный возраст от 23,5 до 29 нед.), получающих лечение в палате интенсивной терапии, что предполагает краткосрочные и долгосрочные риски для здоровья в указанной клинической группе [46, 47].

Период эмбриональной стадии развития плода характеризуется повышенной эпигенетической активностью, поскольку техническое исполнение ВРТ предполагает множественные манипуляции с эмбрионом в этот критический период, когда эмбрион может быть особенно чувствительным к внешним влияниям, вызывающим эпигенетические изменения, обусловленные эпигенетическими механизмами и приводящие в конечном счете к изменению процессов метилирования ДНК у новорожденных детей, зачатых с применением ВРТ [49, 50], влияя на массу тела ребенка при рождении, характер постнатального роста, метаболизм глюкозы у взрослых, рожденных после применения ВРТ [11, 50].

M.S. Estill et al. зафиксировали существенное отличие профилей метилирования ДНК у детей, рожденных при применении ВРТ, от значений у детей, зачатых в естественных условиях. Профили детей, рожденных с применением ИКСИ и ЭКО-замороженных эмбрионов, были похожи, что не исключало влияния криоконсервации на некоторые эпигенетические события, вызванные ЭКО или ИКСИ. Обнаруженные изменения метилирования ДНК, связанные с условиями ЭКО/ИКСИ, предполагают долговременное воздействие данных технологий репродукции на здоровье ребенка [49]. N. Whitelaw et al. подтверждают, что метилирование ДНК в клетках буккального эпителия у детей, рожденных после ЭКО и ИКСИ, также отличается от аналогичного параметра у спонтанно зачатых детей. Метилирование ДНК выше у детей, зачатых с помощью ИКСИ и рожденных женщинами с самой длительной продолжительностью бесплодия независимо от метода зачатия [51]. Недавние исследования показали, что состояние питания женщин также изменяет профиль метилирования ДНК у детей [51].

Неоптимальные условия во время ВРТ, нарушения в отдельных компонентах процедуры манипуляции с эмбрионами оказывают выраженное воздействие на экспрессию генов, метилирование [7, 50, 51] и могут повлиять на жизнеспособность и качество эмбриона. Подобные реакции принимают форму серьезных изменений, устанавливаемых на ранних стадиях развития,

которые могут сохраняться после рождения [5, 29, 52, 53]. К сожалению, хотя пластичность развития позволяет эмбриону выживать в стрессовых условиях, такое негативное влияние может привести к проблемам со здоровьем у взрослых и долгосрочным последствиям для потомства [5, 29, 52, 53].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ПИТАТЕЛЬНАЯ СРЕДА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЭМБРИОНА

Необходимо отметить, что питательные среды, используемые в настоящее время для выполнения ВРТ, нуждаются в совершенствовании [54], так как физико-химические особенности питательных сред, имитирующих условия женского репродуктивного тракта, категорически отличающиеся от естественных условий [5]. Изменение оптимальных условий и использование ряда веществ: температура, влажность, pH, содержание цитокинов, аминокислот, глутамина, уровень освещенности и экспозиции света при микроскопии, использование минерального масла, уровень кислорода [5, 55, 56], применение толуола, формальдегида и этанола [57] также могут оказать неблагоприятное влияние на результаты ВРТ. Исследование влияния среды культивирования эмбриона на здоровье детей, зачатых с применением ВРТ, при рождении и в более долгосрочной перспективе – до достижения ими 5–9-летнего возраста позволило заключить, что питательная среда может влиять на дальнейшее развитие, а период преимплантации является критическим этапом развития [5].

Окислительный стресс, возникающий из-за дисбаланса между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантами, признан важным фактором, который может негативно повлиять на результаты применения ВРТ. АФК, такие как гидроксильные радикалы, супероксидный анион или перекись водорода, чрезвычайно реакционноспособны с очень коротким периодом полураспада: от наносекунд (10^{-9} с – гидроксильные радикалы) до миллисекундного диапазона (10^{-3} с – супероксидные радикалы). Избыток АФК реализует свои патологические эффекты через повреждение клеточных липидов, органелл, ДНК, изменение ферментативной функции и апоптоз. АФК могут вырабатываться внутриклеточно незрелыми сперматозоидами, яйцеклетками и эмбрионами. Кроме того, несколько внешних факторов могут вызывать высокую продукцию АФК в условиях ВРТ, включая атмосферный кислород, CO_2 инкубатора, расходные материалы, видимый свет, температуру, влажность, органические соединения и добавки в питательные среды. Патологические количества АФК также могут образовываться в процессе криоконсервации/размораживания гамет или эмбрионов. Патологические факторы могут действовать на любом этапе ВРТ – от подготовки гамет и развития эмбриона до стадии бластоцисты [17, 54, 57]. Сообщается, что концентрации АФК в отработанных культуральных средах коррелируют с высокой степенью фрагментации эмбриона или образованием бластоцисты, а эмбрионы в коммерческих культуральных средах в зависимости от их состава генерируют АФК с различной скоростью [54]. Пластмассы, содержащие

полистирол и полипропилен и обычно используемые в лабораториях ВРТ (центрифужные пробирки и пробирки для сбора яйцеклеток, наконечники для пипеток и фильтров, чашки Петри, планшеты для культивирования клеток, бутылки с культуральной средой и флаконы с криотрубками, пипетки, шприцы и катетеры), остаются в тесном контакте с гаметами или эмбрионами в течение различного времени и, следовательно, потенциально могут оказывать на них негативное воздействие [57].

СОСТАВ СРЕДЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЭМБРИОНА

Важный компонент в составах питательных сред является по сути белковой молекулой – альбумином. Человеческий сывороточный альбумин поглощают АФК и обеспечивают защиту от повреждения ДНК. Однако сывороточный альбумин человека и белковые препараты содержат не только белок, но и целый ряд потенциально биологически активных молекул и веществ [54, 56], влияние которых на развитие человеческих эмбрионов в пробирке до настоящего момента не известно. Потенциальное воздействие различных концентраций компонентов (например, энергетических субстратов, аминокислот, макромолекул) и других составляющих среды (таких как факторы роста, осмоляльность, гормоны) на раннее развитие эмбриона, рождаемость и последствия для здоровья в долгосрочной перспективе у новорожденного или взрослого не полностью известны [5, 56]. Нестабильный глютамин распадается до вредного для человеческого эмбриона аммония [58]. Данный механизм может частично объяснить более низкую массу тела при рождении, наблюдаемую у детей, родившихся после использования среды культивирования Cook, при сравнении со средой культивирования Vitrolife. Разница в клинических показателях продемонстрирована A. Eskild et al. в исследовании, в котором дети, рожденные с использованием культуры Medicult (нестабильный глютамин), имели более низкую массу тела при рождении, чем дети, которые на стадии эмбриона были культивированы с использованием среды Vitrolife (стабилизированный глютамин) [59]. В возрасте 9 лет дети, которые на стадии эмбриона были культивированы в питательной среде Vitrolife, имели значительно более высокую массу тела, индекс массы тела, окружность талии, соотношение талии/бедер и признаки абдоминального ожирения по сравнению с детьми, которые на стадии эмбриона культивированы на питательной среде Cook. Наблюдаемые различия могут предрасполагать к будущим (сердечно-сосудистым) рискам для здоровья [5].

ВЛИЯНИЕ СВЕТА

Потребность в частых микроскопических наблюдениях с целью выбора эмбрионов лучшего качества при переносе для ЭКО, обуславливая более высокий шанс имплантации и в конечном счете беременности, одновременно привносит свои риски [57, 60]. Микроскопия обычно проводится с использованием видимого

света (380–700 нм), при том что длины волн <500–550 нм считаются вредными для развития и качества эмбрионов млекопитающих. Увеличение времени воздействия приводит к увеличению общей дозы энергии, потенциально вызывая большой стресс для эмбрионов [60]. Лежащие в основе механизмы до сих пор точно не известны, хотя высказываются предположения, что состояние гамет и эмбрионов, преимплантационная адаптация к окружающей среде имеют долгосрочные последствия [59]. Предполагается, что свет вреден для культуры эмбрионов, так как вызывает переокисление масла и фотоокисление культуральной среды. Токсическое действие видимого света на эмбрионы может быть связано с повышенной генерацией АФК. Определенные длины волн поглощаются ферментами цепи переноса электронов, приводя к увеличению образования АФК [57].

НЕДОНОШЕННОСТЬ И ДЕТСКОЕ СЕРДЦЕ ПРИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ

Преждевременные роды и реализуемые неблагоприятные факторы (применение гормонов, гипоксия плода, нарушение маточно-плацентарного кровообращения и внутриутробного роста плода) при беременности естественным способом и при использовании ВРТ могут неблагоприятно влиять на структуру развивающегося миокарда и крупных артерий. Учитывая, что 8–12% всех живорождений в мире происходит преждевременно, очень большое количество людей потенциально имеют возможность увеличенного риска дебюта сердечно-сосудистой патологии в дальнейшей взрослой жизни, что требует контроля в этой уязвимой популяции [61, 62]. У недоношенных детей масса сердца (относительно массы тела) снижена при рождении [63], отмечено прекращение пролиферации кардиомиоцитов, вероятно, в результате кислород-индуцированных повреждений ДНК [64], что потенциально уменьшает фонд кардиомиоцитов у недоношенных детей по сравнению с доношенными младенцами, приводя к неадаптивному структурному ремоделированию в неонатальном периоде, изменениям в геометрии и механике сердца [63]. Кардиомиоциты недоношенных детей сохраняют признаки незрелости [65].

ПРИМЕНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

К настоящему моменту сведения о состоянии сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с применением ВРТ, носят отрывочный, а порой и противоречивый характер, не ясны отдаленные последствия и риски их применения [7, 65–71]. Накапливающиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что дети, зачатые с помощью ВРТ, могут иметь повышенный риск развития кардиометаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, инсулинорезистентности, нарушения метаболизма глюкозы, включая измененные

уровни глюкозы натощак и нарушение толерантности к глюкозе, сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [7, 22, 67, 72, 73].

Данные протеомного анализа, характеризующие в том числе метаболизм глюкозы, железа, профиль липидов, содержание гормонов щитовидной железы, кортизола, в группе детей 6–8 лет, рожденных при применении ИКСИ, свидетельствуют о неблагоприятном кардиометаболическом профиле в данной клинической группе и поддерживают мнение о необходимости долгосрочного мониторинга [74].

ВРТ влияют на системную и легочную сосудистую функцию (коэффициент растяжимости легочных сосудов) [53]. Существуют доказательства того, что системная сосудистая дисфункция у детей, рожденных с применением ВРТ, приводит к увеличению артериального давления, способствует повышению резистентности к инсулину, в то время как легочная сосудистая дисфункция предрасполагает к легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка сердца [7, 53, 67, 72].

Ряд современных исследований, касающихся влияния процедуры ЭКО на реализацию сердечно-сосудистого риска у детей, рожденных с помощью ВРТ, выявили факт повышенного артериального давления по сравнению с доношенными здоровыми сверстниками [7, 43, 75]. Ранее сообщалось о высоком артериальном давлении у детей дошкольного и школьного возраста, рожденных после применения ИКСИ, по сравнению со сверстниками, зачатыми и рожденными естественным путем [76, 77]. Показано, что в группе ЭКО-детей в возрасте 8–18 лет систолическое и диастолическое артериальное давление выше, чем в группе здоровых сверстников [77–79]. У детей в возрасте 4–14 лет [71, 77–79] и 9-летних детей [48], рожденных после применения ВРТ, также выявлено повышенное артериальное давление. Однако некоторые исследования не подтверждают факт повышенного артериального давления детей и подростков, зачатых с применением ВРТ: не установлено повышения артериального давления при нагрузке у подростков, зачатых методом ИКСИ, но обращается внимание на необходимость расширения групп при аналогичных исследованиях [77–79]. Не зафиксировано повышения артериального давления у девочек 4 лет, рожденных методом ЭКО, после гиперстимуляции яичников у матерей [80], что не исключает необходимость продолжения кардиометаболического мониторинга на более крупных когортах пациентов [7, 66, 77, 80].

Обнаружена связь высокого системного артериального давления в группе детей, рожденных при применении технологии ЭКО, с догоняющим ростом в период раннего детства (1–3 года), но не в младенчестве (3 мес. – 1 год). Стремительный рост детей, рожденных при применении технологии ЭКО, наблюдаемый между 3 и 12 мес. после родов, обусловлен физиологическими и компенсаторными процессами, способствующими восстановлению траектории роста, запрограммированной генетически [11, 79, 80]. У детей в возрасте от 4,5 до 5,5 года, рожденных при применении технологий ИКСИ и ЭКО, зарегистрирована нормальная масса и рост [81]. Однако

результаты финского популяционного когортного исследования показали, что рост детей, рожденных при применении технологии ЭКО, не достигает нормальных значений в возрасте 3 лет, несмотря на догоняющий рост в течение первого года жизни [82]. Причинно-следственная связь между феноменом догоняющего роста у ЭКО-детей и повышенным артериальным давлением требует тщательного мониторинга образа жизни [7, 11].

Изменение состава тела и другие признаки метаболической дисрегуляции были отмечены в группе детей и подростков, рожденных с применением ВРТ: повышенное содержание периферической жировой ткани, увеличение количества кожных складок, повышение индекса массы тела при уменьшении мышечной ткани по сравнению с детьми, которые были зачаты спонтанно естественным образом [7, 9, 78, 79]. Аналогичные различия наблюдались у детей возраста 9 и 14 лет, рожденных посредством применения ИКСИ [5, 83]. Факт возрастания уровня тиреотропного гормона в крови (признаки субклинического гипотиреоза) установлен у детей, рожденных при применении ЭКО, по сравнению с детьми, зачатыми естественно [84], что особенно актуально в свете знаний о влиянии гормонов щитовидной железы на обмен веществ и липидов, о деликатных изменениях содержания тиреотропного гормона, предшествующих другим признакам метаболической дисрегуляции. Кроме того, выявлены повышенные уровни триглицеридов у детей, рожденных при применении ЭКО, по сравнению с показателями детей, зачатых естественно [7, 84]. Считается, что обработка эмбрионов для ЭКО влияет на факторы роста, рост и показатели липидного обмена в детском возрасте [85], а при криоконсервации эмбрионов повышаются риски возникновения окислительного стресса [57].

M.H. Wikstrand et al. выявили, что дети, родившиеся после интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов ИКСИ, подвергаются риску преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и перинатальной заболеваемости, которые могут предрасполагать к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, поскольку установлена патологическая морфология сосудов сетчатки (уменьшено количество центральных точек ветвления) [86]. В результате проведенных исследований сделан вывод, что риск ремоделирования сердца плода выше при беременности с помощью ИКСИ и не зависит от размера плода. Уровень изменений зависит от типа метода ИКСИ и выше при беременности, инициированной при использовании незамороженных эмбрионов [87].

Повторно отметим, что низкая масса тела при рождении, недоношенность, а также рождение нескольких детей при применении ВРТ могут самостоятельно влиять на нарушение функции сердца [63, 72, 88, 89], развитие атеросклероза в постнатальный период [90–92], а следовательно, должны рассматриваться в качестве безусловного фактора риска ранних дебютов заболеваний сердечно-сосудистой системы [43, 44, 93, 94].

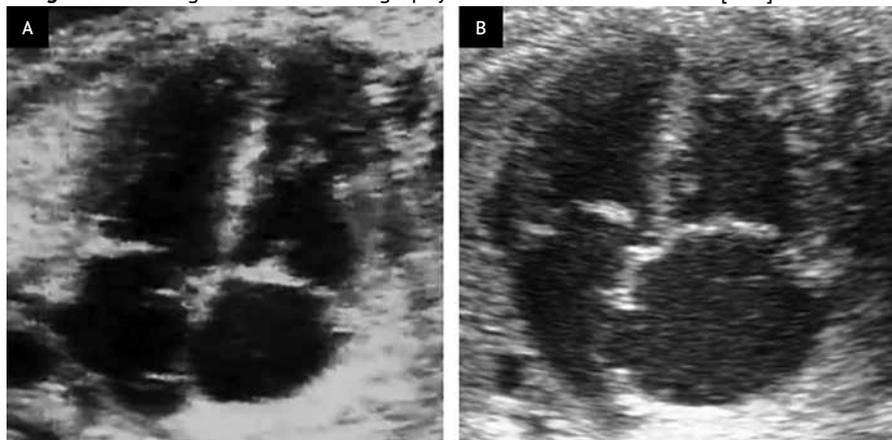
Развивая идею изучения состояния сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых и рожденных с применением ВРТ, H. Liu et al. диагностировали существенные

нарушения показателей деформации и других параметров, характеризующих механику левого желудочка, у детей 5 лет, проживающих в Юго-Восточной Азии и зачатых с применением ВРТ, по сравнению с показателями здоровых сверстников, зачатых и рожденных традиционно и проживающих в том же регионе [95]. Наличие значительных изменений в сердечной систолической и диастолической функции, по мнению исследователей, несмотря на отсутствие существенных изменений в морфометрии сердца у детей, рожденных с применением ВРТ, указывает на потенциальную связь ВРТ с повышенным риском и ранним наступлением неблагоприятных изменений миокарда. Эти доказательства могут обеспечить более глубокое понимание патофизиологии возникновения неблагоприятного сердечно-сосудистой системы в постнатальный период и предложить новые возможности для ранней диагностики и потенциального вмешательства в здоровье детей, рожденных с применением ВРТ, что весьма ценно с точки зрения общественного здравоохранения [95].

J. Zhou et al. подтверждают присутствие признаков ремоделирования левого желудочка сердца, изменение его геометрии, а также проявления диастолической дисфункции при отсутствии каких-либо изменений в аортокоронарной морфометрии или систолической функции сердца у детей 1,5 года, рожденных с применением ВРТ и проживающих в Китае, по сравнению с контрольной группой доношенных здоровых сверстников [96].

Исследование функциональных характеристик сердца у детей, зачатых с использованием ВРТ (уменьшение пиков трансмитрального потока А и Е, увеличение соотношения пиков трансмитрального потока Е/А и Е/Е'), позволило выявить признаки диастолической дисфункции [96], что может быть обусловлено ремоделированием левого желудочка. Кроме того, многомерный анализ показал, что возраст, вид ВРТ и количество эмбрионов, уровни эстрадиола и прогестерона [97] независимо связаны с риском возникновения диастолической дисфункции у детей, зачатых с использованием ВРТ [96]. Анализ рисков независимых предикторов, связанных со здоровьем развивающегося детского сердца при ВРТ, выделяет следующие параметры: беременность с помощью ВРТ; толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка; индекс массы левого желудочка; индекс ремоделирования левого желудочка; пики трансмитрального профиля потока А и Е'; внутрицитоплазматическая инъекция спермы; искусственное оплодотворение; индукция овуляции; перенос свежих и замороженных эмбрионов [96]. Для того чтобы оценить состояние сердечно-сосудистой системы детей, рожденных при применении ВРТ, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования [98].

● **Рисунок 2.** Результаты ультразвукового исследования сердца плодов из двоен [101]
● **Figure 2.** Findings of the ultrasonography of the fetal heart in twins [101]



А – зачатые естественным путем; В – зачатые при применении ВРТ (определяются расширенные предсердия и укороченные желудочки).

Изучение аномальной экспрессии белков в пуповинной вене новорожденных, зачатых с применением ВРТ, позволило заключить, что данный феномен также может быть связан с сердечно-сосудистой дисфункцией и ремоделированием [99]. В. Valenzuela-Alcaraz et al. определены и описаны закономерности развития сердца плода 28–32 нед. гестации и признаки ремоделирования внутриутробно (увеличение предсердий, повышение сферичности, снижение продольной деформации), что поддерживает гипотезу о влиянии ВРТ и о задержке внутриутробного развития плода на фетальное программирование сердца, формируя различные сердечные фенотипы, исследование которых в долгосрочной перспективе весьма целесообразно при определении прогноза для сердечно-сосудистой системы [100, 101] (рис. 2В).

По мнению В. Valenzuela-Alcaraz et al., изучавших состояние здоровья плодов, зачатых с применением ВРТ, при многоплодных беременностях в период внутриутробного развития на 28–30-й неделе гестации присутствуют признаки ремоделирования камер сердца (увеличенные предсердия, укороченные желудочки, более низкие показатели сферичности, утолщенные стенки миокарда) и признаки сердечной дисфункции, аналогичные тем, которые наблюдаются у единственных плодов, зачатых вследствие применения ВРТ [100, 101]. Признаки ремоделирования сердечно-сосудистой системы отмечены также у плодов, имеющих малую для срока гестации массу [100].

Описывая состояние сердечно-сосудистой системы у 80 детей 3 лет, рожденных от одноплодных беременностей и зачатых с применением ВРТ, группа исследователей пришла к выводу о сохранении в постнатальном периоде изменений сердечно-сосудистой системы, выявленных внутриутробно. По сравнению со здоровыми сверстниками, зачатыми естественно, у детей, зачатых при применении ВРТ, наблюдались большие предсердия (площадь правого предсердия: контроль 4,9 см² против ВРТ 5,5 см², $p < 0,001$), более сферичные желудочки, а также признаки систолической и диастолической дисфункции [70].

M.L. Boutet et al. установлено, что у плодов и детей, зачатых искусственным путем (применение свежих и замороженных эмбрионов), наблюдается ремоделирование

сердца и фиксируется его неоптимальная функция [102]. У плодов, зачатых с применением ВРТ, расширены предсердия, более шаровидные и толстые желудочки, уменьшена деформация в продольном направлении и нарушена расслабление (диастолическая функция) (рис. 2) [101].

Изменения в сердце присутствовали уже внутриутробно и сохранялись после рождения [102]. Однако по данным датского реестра ЭКО дети в возрасте от 8 до 9 лет, зачатые после переноса замороженных или свежих эмбрионов, не имеют повышенной жесткости артерий по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем [103].

L. Cui et al., обследовав 764 ребенка (граждан Китая) в возрасте от 6 до 10 лет, в основном рожденных доношенными, установили повышенный уровень неблагоприятных изменений структуры и функции левого желудочка, включая его ремоделирование (изменение геометрии), у детей, зачатых с помощью ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем [104].

Применение методов ультразвуковой диагностики позволяет утверждать, что фактор недоношенности вносит свой особый вклад в процессы постнатального роста и ремоделирования детского сердца. Так, у 6-летних детей, родившихся крайне недоношенными (гестационный возраст 22–26 нед.), задокументирован уникальный фенотип сердца, характеризующийся меньшими левыми желудочками (короткий левый желудочек, меньший внутренний диаметр) с измененными систолическими и диастолическими функциями, выявлено уменьшение левой коронарной артерии по сравнению с доношенными сверстниками. Подобный сердечный фенотип у детей, родившихся преждевременно, вероятно, отражает неблагоприятное раннее развитие сердца у недоношенных и может частично объяснить тот факт, почему первое взрослое поколение выживших недоношенных с низкой и экстремально низкой массой тела подвержено повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [105]. Также

установлены признаки изменения формы сердца плодов при задержке внутриутробного развития [106]. Повышенный риск смерти у взрослых с низкой массой тела при рождении по причине заболеваний сердечно-сосудистой системы может быть связан с aberrантным созреванием кардиомиоцитов во внутриутробный период вследствие задержки дифференциации кардиомиоцитов у плодов по причине воздействия хронической гипоксии, недостаточности питания матери [107, 108]. Данный факт представляется весьма актуальным на фоне сообщений о повышении в два раза детской смертности в группе детей, рожденных при применении технологий ЭКО, по сравнению с национальным показателем среди населения в целом [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, врачи различных специальностей (эмбриологи, репродуктологи – акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, терапевты, кардиологи), производители питательных сред должны иметь в виду, что изменения условий культивирования и состава питательной среды для эмбриона, особенности реализации программ ВРТ [57], течения беременности и неонатального периода могут иметь существенные отсроченные эффекты для здоровья детей, рожденных при применении ВРТ. Логичным и актуальным решением проблемы может стать создание регистров применения ВРТ [15], длительное комплексное наблюдение за детьми, рожденными при применении технологий ВРТ, с целью более глубокого понимания фундаментальных закономерностей постнатального развития сердечно-сосудистой системы и диагностики ранних дебютов субклинических дисфункций в данной клинической группе [5, 22, 98].

Поступила / Received 01.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.07.2023

Принята в печать / Accepted 03.08.2023

Список литературы / References

- Elad D, Jaffa AJ, Grisaru D. Biomechanics of Early Life in the Female Reproductive Tract. *Physiology (Bethesda)*. 2020;35(2):134–143. <https://doi.org/10.1152/physiol.00028.2019>.
- Morshed-Behbahani B, Lamyian M, Joulaei H, Rashidi BH, Montazeri A. Infertility policy analysis: a comparative study of selected lower middle- and high-income countries. *Global Health*. 2020;16(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00617-9>.
- Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD011184. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.pub3>.
- Thoma M, Fledderjohann J, Cox C, Kantum Adageba R. Biological and Social Aspects of Human Infertility: A Global Perspective. *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health*. 2021. <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190632366.013.184>.
- Zandstra H, Brentjens LBP, Spauwen B, Touwslager RNH, Bons JAP, Mulder AL et al. Association of culture medium with growth, weight and cardiovascular development of IVF children at the age of 9 years. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1645–1656. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey246>.
- Кириенко КВ, Апрышко ВП, Яковенко СА. Вспомогательный хетчинг (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(4):89–101. <https://doi.org/10.17116/repro20192504189>.
- Kiriienko KV, Apryshko VP, Yakovenko SA. Assisted hatching (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(4):89–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20192504189>.
- Vrooman LA, Bartolomei MS. Can assisted reproductive technologies cause adult-onset disease? Evidence from human and mouse. *Reprod Toxicol*. 2017;68:72–84. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.015>.
- Kaser DJ, Ginsburg ES, Carrell DT, Racowsky C. Chapter 31 – Assisted Reproduction. In: Strauss JF, Barbieri RL (eds). *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 8th ed. Elsevier; 2019, pp. 779–822.e16. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00031-7>.
- Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):137–158. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz001>.
- Von Wolff M, Haaf T. In Vitro Fertilization Technology and Child Health. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(3):23–30. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0023>.
- Hann M, Roberts SA, D'Souza SW, Clayton P, Macklon N, Brison DR. The growth of assisted reproductive treatment-conceived children from birth to 5 years: a national cohort study. *BMC Med*. 2018;16(1):224. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1203-7>.
- Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Rodríguez-López M, Goncé A, García-Otero L, Ayuso H et al. Fetal cardiac remodeling in twin pregnancy conceived by assisted reproductive technology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):94–100. <https://doi.org/10.1002/uog.17527>.
- Yang M, Fan XB, Wu JN, Wang JM. Association of assisted reproductive technology and multiple pregnancies with the risks of birth defects and stillbirth: A retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):8296. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26567-2>.

14. Belva F, Bonduelle M, Provyn S, Painter RC, Tournaye H, Roelants M, De Schepper J. Metabolic Syndrome and Its Components in Young Adults Conceived by ICSI. *Int J Endocrinol*. 2018;8170518. <https://doi.org/10.1155/2018/8170518>.
15. Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, Borges de Souza MDC, Martinez AG, Amaral Silva A et al. Assisted reproductive technologies in Latin America: the Latin American Registry, 2019. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(2):235–245. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.02.026>
16. Brake E, Ferguson L (eds.). *Philosophical Foundations of Children's and Family Law (Philosophical Foundations of Law)*. Oxford University Press; 2018. 368 p.
17. Pomeroy KO, Comizzoli P, Rushing JS, Lersten IL, Nel-Themaat L. The ART of cryopreservation and its changing landscape. *Fertil Steril*. 2022;117(3):469–476. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.018>.
18. Inhorn MC, Birenbaum-Carmeli D. Assisted Reproductive Technologies and Culture Change. *Annu Rev Anthropol*. 2008;37(1):177–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.37.081407.085230>.
19. Taebi M, Bahrami R, Bagheri-Lankarani N, Shahriari M. Ethical Challenges of Embryo Donation in Embryo Donors and Recipients. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2018;23(1):36–39. https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR_162_16.
20. Roy MC, Dupras C, Ravitsky V. The epigenetic effects of assisted reproductive technologies: ethical considerations. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(4):436–442. <https://doi.org/10.1017/S2040174417000544>.
21. Pooley JA, Malina A. The development of the family within the context of the assisted reproductive technology process: a socio-ecological model of understanding the IVF process in Poland. *Polskie Forum Psychologiczne*. 2017;22(4):672–680. <https://doi.org/10.14656/PFP20170409>.
22. Hwang SS, Dukhovny D, Gopal D, Cabral H, Missmer S, Diop H et al. Health of Infants After ART-Treated, Subfertile, and Fertile Deliveries. *Pediatrics*. 2018;142(2):e20174069. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-4069>.
23. Rimoldi SF, Sartori C, Rexhaj E, Cerny D, Von Arx R, Soria R et al. Vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies: underlying mechanisms and future implications. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13973. <https://doi.org/10.4414/smww.2014.13973>.
24. Goss KN, Haraldsdottir K, Beshish AG, Barton GP, Watson AM, Palta M et al. Association Between Preterm Birth and Arrested Cardiac Growth in Adolescents and Young Adults. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):910–919. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1511>.
25. Meister TA, Soria R, Ajalbert G, Frobert A, Giraud MN, Cook S et al. Abstract 20248: Assisted Reproductive Technologies Induce Left Ventricular Hypertrophy and Systolic Dysfunction in Mice. *Circulation*. 2017;136(Suppl. 1):20248. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl_1.20248.
26. Maalouf WE, Mincheva MN, Campbell BK, Hardy IC. Effects of assisted reproductive technologies on human sex ratio at birth. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1321–1325. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.041>.
27. Laguna-Barraza R, Bermejo-Álvarez P, Ramos-Ibeas P, de Frutos C, López-Cardona AP, Calle A et al. Sex-specific embryonic origin of postnatal phenotypic variability. *Reprod Fertil Dev*. 2012;25(1):38–47. <https://doi.org/10.1071/RD12262>.
28. Bodke VV, Burdette JE. Advancements in Microfluidic Systems for the Study of Female Reproductive Biology. *Endocrinology*. 2021;162(10):bqab078. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab078>.
29. Smith GD, Takayama S. Application of microfluidic technologies to human assisted reproduction. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(4):257–268. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw076>.
30. Yanez LZ, Camarillo DB. Microfluidic analysis of oocyte and embryo bio-mechanical properties to improve outcomes in assisted reproductive technologies. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(4):235–247. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw071>.
31. Alias AB, Huang HY, Yao DJ. A Review on Microfluidics: An Aid to Assisted Reproductive Technology. *Molecules*. 2021;26(14):4354. <https://doi.org/10.3390/molecules26144354>.
32. Matsuzaki S. Mechanobiology of the female reproductive system. *Reprod Med Biol*. 2021;20(4):371–401. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12404>.
33. Hickman DL, Beebe DJ, Rodriguez-Zas SL, Wheeler MB. Comparison of static and dynamic medium environments for culturing of pre-implantation mouse embryos. *Comp Med*. 2002;52(2):122–126. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/content/aalas/cm/2002/00000052/00000002/art00006?sessionid=215xw1r5jt4b0x.ic-live-02#>.
34. Heo YS, Cabrera LM, Bormann CL, Shah CT, Takayama S, Smith GD. Dynamic microfunnel culture enhances mouse embryo development and pregnancy rates. *Hum Reprod*. 2010;25(3):613–622. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep449>.
35. Foo JY, Lim CS. Biofluidic mechanics of the human reproductive process: modelling of the complex interaction and pathway to the oocytes. *Zygote*. 2008;16(4):343–354. <https://doi.org/10.1017/S0967199408004899>.
36. Inoue T, Yamashita Y, Tsujimoto Y, Yamamoto S, Taguchi S, Hirao K et al. The association of follicular fluid volume with human oolemma stretch-ability during intracytoplasmic sperm injection. *Clin Exp Reprod Med*. 2017;44(3):126–131. <https://doi.org/10.5653/cerm.2017.44.3.126>.
37. Ottolini CS, Kitchen J, Xanthopoulou L, Gordon T, Summers MC, Handyside AH. Tripolar mitosis and partitioning of the genome arrests human preimplantation development in vitro. *Sci Rep*. 2017;7(1):9744. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09693-1>.
38. Boulet SL, Kawwass JF, Crawford S, Davies MJ, Kissin DM. Preterm Birth and Small Size for Gestational Age in Singleton, In Vitro Fertilization Births Using Donor Oocytes. *Am J Epidemiol*. 2018;187(8):1642–1650. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy051>.
39. Schoolcraft WB. Importance of embryo transfer technique in maximizing assisted reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2016;105(4):855–860. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.022>.
40. Ayyün EG, Dilek TUK. Do embryo transfer catheters affect pregnancy success? *J Surg Med*. 2021;5(2):132–134. <https://doi.org/10.28982/josam.823728>.
41. Tanaka A, Suzuki K, Nagayoshi M, Tanaka A, Takemoto Y, Watanabe S et al. Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age. *Fertil Steril*. 2018;110(3):443–451. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.033>.
42. Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertil Steril*. 2013;99(2):303–310. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.035>.
43. Meister TA, Rexhaj E, Rimoldi SF, Scherrer U, Sartori C. Fetal programming and vascular dysfunction. *Artery Research*. 2017;21(C):69–77. <https://doi.org/10.1016/j.artres.2017.11.005>.
44. Mani S, Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Epigenetic changes and assisted reproductive technologies. *Epigenetics*. 2020;15(1-2):12–25. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1646572>.
45. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, Sartori C, Rimoldi SF. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1583–1589. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv145>.
46. Belfort MB, Qureshi F, Litt J, Enlow MB, De Vivo I, Gregory K, Tiemeier H. Telomere length shortening in hospitalized preterm infants: A pilot study. *PLoS ONE*. 2021;16(1):e0243468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243468>.
47. Casavant SG, Cong X, Moore J, Starkweather A. Associations between preterm infant stress, epigenetic alteration, telomere length and neurodevelopmental outcomes: A systematic review. *Early Hum Dev*. 2019;131:63–74. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.03.003>.
48. Feuer S, Rinaudo P. From Embryos to Adults: A DOHaD Perspective on In Vitro Fertilization and Other Assisted Reproductive Technologies. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(3):51. <https://doi.org/10.3390/healthcare4030051>.
49. Estill MS, Bolnick JM, Waterland RA, Bolnick AD, Diamond MP, Krawetz SA. Assisted reproductive technology alters deoxyribonucleic acid methylation profiles in bloodspots of newborn infants. *Fertil Steril*. 2016;106(3):629–639.e10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.006>.
50. Canovas S, Ross PJ, Kelsey G, Coy P. DNA Methylation in Embryo Development: Epigenetic Impact of ART (Assisted Reproductive Technologies). *Bioessays*. 2017;39(11):1700106. <https://doi.org/10.1002/bies.201700106>.
51. Whitelaw N, Bhattacharya S, Hoad G, Horgan GW, Hamilton M, Haggarty P. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod*. 2014;29(7):1452–1458. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu094>.
52. Ramos-Ibeas P, Heras S, Gómez-Redondo I, Planells B, Fernández-González R, Pericuesta E et al. Embryo responses to stress induced by assisted reproductive technologies. *Mol Reprod Dev*. 2019;86(10):1292–1306. <https://doi.org/10.1002/mrd.23119>.
53. Forton K, Motoji Y, Pezzuto B, Caravita S, Delbaere A, Naeije R, Faoro V. Decreased pulmonary vascular distensibility in adolescents conceived by in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2019;34(9):1799–1808. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez113>.
54. Lan KC, Lin YC, Chang YC, Lin HJ, Tsai YR, Kang HY. Limited relationships between reactive oxygen species levels in culture media and zygote and embryo development. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(2):325–334. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1363-6>.
55. Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Global DNA methylation levels are altered by modifiable clinical manipulations in assisted reproductive technologies. *Clin Epigenetics*. 2017;9:14. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0318-6>.
56. Gardner DK, Kelley RL. Impact of the IVF laboratory environment on human preimplantation embryo phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(4):418–435. <https://doi.org/10.1017/S2040174417000368>.
57. Agarwal A, Maldonado Rosas I, Anagnostopoulou C, Cannarella R, Boitrelle F, Munoz LV et al. Oxidative Stress and Assisted Reproduction: A Comprehensive Review of Its Pathophysiological Role and Strategies for Optimizing Embryo Culture Environment. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(3):477. <https://doi.org/10.3390/antiox11030477>.
58. Gardner DK, Hamilton R, McCallie B, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Human and mouse embryonic development, metabolism and gene

- expression are altered by an ammonium gradient in vitro. *Reproduction*. 2013;146(1):49–61. <https://doi.org/10.1530/REP-12-0348>.
59. Eskild A, Monkerud L, Tanbo T. Birthweight and placental weight; do changes in culture media used for IVF matter? Comparisons with spontaneous pregnancies in the corresponding time periods. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3207–3214. <https://doi.org/10.1093/humrep/det376>.
 60. Li R, Pedersen KS, Liu Y, Pedersen HS, Lægdsmand M, Rickelt LF et al. Effect of red light on the development and quality of mammalian embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(7):795–801. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0247-7>.
 61. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>.
 62. Scala M, Berg J, Keszler M, Abubakar K. Premature Infants Conceived with Assisted Reproductive Technology: An Analysis of Infant Morbidity, Compared with Infants Conceived Naturally. *Am J Perinatol*. 2019;36(3):258–261. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667288>.
 63. Bavineni M, Wassenaar TM, Agnihotri K, Ussery DW, Lüscher TF, Mehta JL. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *Eur Heart J*. 2019;40(14):1107–1112. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz025>.
 64. Puente BN, Kimura W, Muralidhar SA, Moon J, Amatruda JF, Phelps KL et al. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. *Cell*. 2014;157(3):565–579. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.032>.
 65. El-Khuffash A, McNamara PJ. Hemodynamic Assessment and Monitoring of Premature Infants. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):377–393. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.02.001>.
 66. Fruchter E, Beck-Fruchter R, Hourvitz A, Weiser M, Goldberg S, Fenchel D, Lerner-Geva L. Health and functioning of adolescents conceived by assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2017;107(3):774–780. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.001>.
 67. Cui L, Zhou W, Xi B, Ma J, Hu J, Fang M et al. Increased risk of metabolic dysfunction in children conceived by assisted reproductive technology. *Diabetologia*. 2020;63(10):2150–2157. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05241-1>.
 68. Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, Huang HF. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):622–631.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.007>.
 69. Yeung EH, Druschel C. Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2013;99(2):318–326. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.015>.
 70. Valenzuela-Alcaraz B, Serafini A, Sepulveda-Martínez A, Casals G, Rodríguez-López M, García-Otero L et al. Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodelling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study. *BJOG*. 2019;126(2):291–298. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15246>.
 71. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation*. 2012;125(15):1890–1896. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071183>.
 72. Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Papastamatakis M, Papassotiropoulos I, Chrousos GP. 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.049>.
 73. Qin N, Zhou Z, Zhao W, Zou K, Shi W, Yu C et al. Abnormal Glucose Metabolism in Male Mice Offspring Conceived by in vitro Fertilization and Frozen-Thawed Embryo Transfer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:637781. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.637781>.
 74. Kosteria I, Tsangaris GT, Gkourogianni A, Anagnostopoulos A, Papadopoulou A, Papassotiropoulos I et al. Proteomics of Children Born After Intracytoplasmic Sperm Injection Reveal Indices of an Adverse Cardiometabolic Profile. *J Endocr Soc*. 2017;1(4):288–301. <https://doi.org/10.1210/je.2016-1052>.
 75. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, von Arx R, Messerli FH, Sartori C et al. Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1267–1274. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.060>.
 76. Zhu Y, Fu Y, Tang M, Yan H, Zhang F, Hu X et al. Risk of Higher Blood Pressure in 3 to 6 Years Old Singleton Born From OHSS Patients Undergone With Fresh IVF/ICSI. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:817555. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.817555>.
 77. Belva F, Roelants M, De Schepper J, Roseboom TJ, Bonduelle M, Devroey P, Painter RC. Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3100–3108. <https://doi.org/10.1093/humrep/des259>.
 78. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3417–3423. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2896>.
 79. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1682–1688. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2432>.
 80. Seggers J, Haadsma ML, La Bastide-Van Gemert S, Heineman MJ, Middelburg KJ, Roseboom TJ et al. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year-old IVF offspring? Part I: multivariable regression analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):502–509. <https://doi.org/10.1093/humrep/det396>.
 81. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriot S 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. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh592>.
 82. Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Järvelin MR. Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2328–2336. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg445>.
 83. Belva F, Painter R, Bonduelle M, Roelants M, Devroey P, De Schepper J. Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod*. 2012;27(1):257–264. <https://doi.org/10.1093/humrep/der375>.
 84. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1338–1341. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1624>.
 85. Green MP, Mouat F, Miles HL, Hopkins SA, Derraik JG, Hofman PL et al. Phenotypic differences in children conceived from fresh and thawed embryos in in vitro fertilization compared with naturally conceived children. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1898–904. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.009>.
 86. Wikstrand MH, Niklasson A, Strömberg K, Hellström A. Abnormal vessel morphology in boys born after intracytoplasmic sperm injection. *Acta Paediatr*. 2008;97(11):1512–1517. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00959.x>.
 87. Rizzo G, Pietrolucci ME, Mappa I, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsariya A, D'Antonio F. Fetal Cardiac Remodeling Is Affected by the Type of Embryo Transfer in Pregnancies Conceived by in vitro Fertilization: A Prospective Cohort Study. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(10):772–778. <https://doi.org/10.1159/000508987>.
 88. Aye CYL, Lewandowski AJ, Lamata P, Upton R, Davis E, Ohuma EO et al. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Pediatr Res*. 2017;82(1):36–46. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.96>.
 89. Reig A, Seli E. The association between assisted reproductive technologies and low birth weight. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31(3):183–187. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000535>.
 90. Järvisalo MJ, Jartti L, Nantö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001;104(24):2943–2947. <https://doi.org/10.1161/hc4901.100522>.
 91. Segers P, Rietzschel ER, Chirinos JA. How to Measure Arterial Stiffness in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1034–1043. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313132>.
 92. Olson M, Chambers M, Shaibi G. Pediatric Markers of Adult Cardiovascular Disease. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(4):255–259. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180117092010>.
 93. Cox DJ, Bai W, Price AN, Edwards AD, Rueckert D, Groves AM. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr Res*. 2019;85(6):807–815. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0171-0>.
 94. Кулида ЛВ, Малышева МВ, Перетятко ЛП, Сарыева ОП, Проценко ЕВ. Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных 22–27 недель гестации. *Архив патологии*. 2021;83(4):29–34. <https://doi.org/10.17116/patol20218304129>.
Kulida LV, Malysheva MV, Peretiatsko LP, Saryeva OP, Protchenko EV. Morphopathology of myocardial hypoxic-ischemic injuries in newborns at 22–27 weeks' gestation. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(4):29–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218304129>.
 95. Liu H, Zhang Y, Gu HT, Feng QL, Liu JY, Zhou J, Yan F. Association between assisted reproductive technology and cardiac alteration at age 5 years. *JAMA Pediatr*. 2015;169(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0214>.
 96. Zhou J, Liu H, Gu HT, Cui YG, Zhao NN, Chen J et al. Association of cardiac development with assisted reproductive technology in childhood: a prospective single-blind pilot study. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(3):988–1000. <https://doi.org/10.1159/000366315>.

97. Xu GF, Zhang JY, Pan HT, Tian S, Liu ME, Yu TT et al. Cardiovascular dysfunction in offspring of ovarian-hyperstimulated women and effects of estradiol and progesterone: a retrospective cohort study and proteomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2494–2503. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2349>.
98. Sitzberger C, Oberhoffer-Fritz R, Freiburger A, Engelhard J, Felberbaum R, Wacker-Gußmann A. Cardiovascular risks of children conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review. *Gynäkologische Endokrinologie.* 2021;19(Suppl. 1):1–7. <https://doi.org/10.1007/s10304-021-00386-7>.
99. Gao Q, Pan HT, Lin XH, Zhang JY, Jiang Y, Tian S et al. Altered protein expression profiles in umbilical veins: insights into vascular dysfunctions of the children born after in vitro fertilization. *Biol Reprod.* 2014;91(3):71. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.120659>.
100. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Cruz-Lemini M, Bijmens B, Garcia-Otero L, Sitges M et al. Differential effect of assisted reproductive technology and small-for-gestational age on fetal cardiac remodeling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):63–70. <https://doi.org/10.1002/uog.16217>.
101. Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Rodríguez-López M, Goncé A, García-Otero L, Ayuso H et al. Fetal cardiac remodeling in twin pregnancy conceived by assisted reproductive technology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):94–100. <https://doi.org/10.1002/uog.17527>.
102. Boutet ML, Casals G, Valenzuela-Alcaraz B, Garcia-Otero L, Crovetto F, Cívico MS et al. Cardiac remodeling in fetuses conceived by ARTs: fresh versus frozen embryo transfer. *Hum Reprod.* 2021;36(10):2697–2708. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab159>.
103. Mizrak I, Asserhøj LL, Lund MAV, Kielstrup LR, Greisen G, Clausen TD et al. Cardiovascular function in 8- to 9-year-old singletons born after ART with frozen and fresh embryo transfer. *Hum Reprod.* 2022;37(3):600–611. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab284>.
104. Cui L, Zhao M, Zhang Z, Zhou W, Lv J, Hu J et al. Assessment of Cardiovascular Health of Children Ages 6 to 10 Years Conceived by Assisted Reproductive Technology. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2132602. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.32602>.
105. Mohlkert LA, Hallberg J, Broberg O, Rydberg A, Halvorsen CP, Liuba P et al. The Preterm Heart in Childhood: Left Ventricular Structure, Geometry, and Function Assessed by Echocardiography in 6-Year-Old Survivors of Perivable Births. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2):e007742. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007742>.
106. Rodríguez-López M, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, Garcia-Otero L, Sitges M, Bijmens B et al. Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):207–214. <https://doi.org/10.1002/uog.17365>.
107. Masoumy EP, Sawyer AA, Sharma S, Patel JA, Gordon PMK, Regnault TRH et al. The lifelong impact of fetal growth restriction on cardiac development. *Pediatr Res.* 2018;84(4):537–544. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0069-x>.
108. Graham E, Bergmann O. Dating the Heart: Exploring Cardiomyocyte Renewal in Humans. *Physiology (Bethesda).* 2017;32(1):33–41. <https://doi.org/10.1152/physiol.00015.2016>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Р.С. Карпов
 Концепция и дизайн исследования – Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Р.С. Карпов
 Написание текста – Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Е.О. Алексеева
 Сбор и обработка материала – Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова
 Обзор литературы – Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова
 Анализ материала – Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Е.О. Алексеева
 Редактирование – Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Р.С. Карпов

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova, Rostislav S. Karpov
 Study concept and design – Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova
 Text development – Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova, Evgeniya O. Alekseeva
 Collection and processing of material – Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova
 Literature review – Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova
 Material analysis – Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova, Evgeniya O. Alekseeva
 Editing – Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova
 Approval of the final version of the article – Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova, Rostislav S. Karpov

Информация об авторах:

Павлюкова Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111А; pavluk@cardio-tomsk.ru
Колосова Марина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет; 634002, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; kolosova_mv@inbox.ru
Алексеева Евгения Олеговна, врач-педиатр, Клиники ООО «Абовомед»; 634062, Россия, Томск, ул. Бирюкова, д. 12; соискатель, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111А; alexeeva_777@mail.ru
Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111А; karpov@cardio-tomsk.ru

Information about the authors:

Elena N. Pavlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Heart Disease, Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS; 111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; pavluk@cardio-tomsk.ru
Marina V. Kolosova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634002, Russia; kolosova_mv@inbox.ru
Evgeniya O. Alekseeva, Pediatrician, Clinics of Abovomed LLC; 12, Biryukova St., Tomsk, 634062, Russia; Applicant, Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS; 111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; alexeeva_777@mail.ru
Rostislav S. Karpov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Supervisor, Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS; 111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; karpov@cardio-tomsk.ru