 © Авторы статьи / Authors of the article

ПЕДИАТРИЯ/PEDIATRICS

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.167.86 EDN: SQQUBS

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Обзор

Тягушева Е.Н.[1, *], Науменко Е.И.[2], Куряева А.И.[3], Лобанова А.А.[4], Демченко Е.А.[5], Акимова П.А.[6], Денискина Д.П.[7], Денисенко Г.С.[8]

[1] ORCID : 0000-0002-1193-3178;

[2] ORCID : 0000-0002-5332-8240;

[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8] Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (evgenia.tyagusheva[at]yandex.ru)

Предложена: 08.03.2026; Принята: 05.05.2026; Опубликована: 18.05.2026

Аннотация

Вспомогательные репродуктивные технологии являются решением в борьбе с бесплодием. Ежегодно в мире рождается 2,5 миллиона детей, зачатых при помощи экстракорпорального оплодотворения, тем самым увеличивая популяцию в среднем на 500 000 детей в год. В обзоре литературы проанализированы данные о структурно-функциональных изменениях миокарда у таких детей. Показано, что у данной категории детей уже во внутриутробном периоде и в детском возрасте выявляются признаки субклинического ремоделирования сердца в виде снижения индексов сферичности желудочков и расширения предсердий, увеличение толщины стенок миокарда, а также нарушение диастолической функции. Рассматриваются возможные механизмы развития этих изменений, включая эпигенетическую дисрегуляцию и окислительный стресс.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, дети, ремоделирование миокарда.

CARDIAC REMODELLING IN CHILDREN BORN THROUGH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Review article

Tyagusheva E.N.[1, *], Naumenko E.I.[2], Kuryaeva A.I.[3], Lobanova A.A.[4], Demchenko Y.A.[5], Akimova P.A.[6], Deniskina D.P.[7], Denisenko G.S.[8]

[1] ORCID : 0000-0002-1193-3178;

[2] ORCID : 0000-0002-5332-8240;

[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8] N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

* Corresponding author (evgenia.tyagusheva[at]yandex.ru)

Suggested: 08.03.2026; Accepted: 05.05.2026; Published: 18.05.2026

Abstract

Assisted reproductive technologies offer a solution to infertility. Every year, 2.5 million children are born worldwide who were conceived through in vitro fertilisation, thereby increasing the population by an average of 500,000 children per year. The literature review analyses data on structural and functional changes in the myocardium in such children. It is shown that in this group of children, signs of subclinical cardiac remodelling are detected as early as the intrauterine period and during childhood, manifesting as a reduction in ventricular sphericity indices and atrial dilation, increased myocardial wall thickness, and impaired diastolic function. Possible mechanisms underlying the development of these changes are examined, including epigenetic dysregulation and oxidative stress.

Keywords: assisted reproductive technologies, children, cardiac remodelling.

Введение

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в настоящее время являются основным методом лечения различных форм бесплодия [1]. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида применяются в клинической практике уже более четырех десятилетий. В мире родилось более 8 миллионов детей с использованием этих методов [2]. В европейских странах доля детей, зачатых с помощью ВРТ, достигает 2–6% от общего числа новорожденных [3]. Долгое время авторы уделяли основное внимание только на перинатальные особенности детей исходах после ВРТ. Было установлено, что одноплодные беременности после ВРТ сопровождаются повышенным риском преждевременных родов, рождением детей с низкой массой тела и наличием некоторых врожденных аномалий [4]. Однако в последнее десятилетие все больше работ посвящено изучению отдаленных последствий для здоровья детей, рожденных с помощью ВРТ. Особый интерес представляет состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), поскольку согласно концепции «фетального программирования» неблагоприятные воздействия на ранних этапах развития могут приводить к стойким изменениям ССС во взрослой жизни [5]. Целью данного обзора является анализ современных представлений о ремоделировании миокарда у детей, рожденных после применения протоколов ВРТ.

 © Авторы статьи / Authors of the article

Поиск литературы производился с помощью библиографических баз данных PubMed, MEDLINE, Google Scholar, Elibrary, Research Gate, medRxiv за период с первого января 2013 года по март 2026 года. Критерии включения:

– проспективный дизайн когортного исследования;

– наличие контрольной группы детей от самопроизвольной беременности;

– использование эхокардиографии с оценкой морфометрии и/или тканевой допплерографии/спекл-трекинг визуализации.

Методологическое качество отобранных исследований оценивалось по шкале Newcastle-Ottawa.

Структурное ремоделирование сердца: от внутриутробного периода к более старшему возрасту

Устойчивость структурных изменений миокарда у детей после ВРТ впервые продемонстрирована в работе Valenzuela-Alcaraz B. et al. Обследовав 100 плодов, зачатых с помощью ВРТ, и 100 плодов от самопроизвольных беременностей на сроках 28–30 недель, авторы выявили в группе ВРТ снижение индексов сферичности левого и правого желудочков, расширение предсердий и увеличение толщины стенок [6]. Уменьшение индекса сферичности указывает на концентрический тип ремоделирования, ассоциированный с риском диастолической дисфункции. При повторном обследовании тех же детей через полгода после рождения большинство отклонений сохранялось, что позволило авторам исключить явления постнатальной адаптации ССС и связать их с механизмами фетального программирования. Наличие выявленных нарушений прослеживается той же исследовательской группой при повторном обследовании когорты спустя десятилетие: у детей старше 10 лет сохранялись сниженная скорость раннего диастолического движения митрального клапана и повышенное соотношение E/E', указывающее на рост давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) [7], [8]. Закономерно возникает вопрос о специфичности описанных изменений именно для ВРТ. У части детей после ЭКО наблюдается задержка внутриутробного роста, которая сама по себе влияет на формирование сердца. В сравнительном исследовании Valenzuela-Alcaraz B. et al. сопоставлялись три группы: плоды после ВРТ без задержки роста, плоды с задержкой роста от спонтанных беременностей и здоровый контроль [8]. У плодов с задержкой роста выявлялась кардиомегалия и концентрическая гипертрофия стенок. У плодов после ВРТ преобладало расширение предсердий и изменение формы желудочков при нормальных размерах сердца. Различие фенотипов означает, что ремоделирование при ВРТ не сводится к последствиям плацентарной недостаточности, а имеет собственный механизм, связанный с условиями преимплантационного развития.

Выявленное внутриутробное ремоделирование миокарда находит свое отражение в формировании гипертрофии миокарда в более старшем возрасте. В масштабном исследовании Cui L. et al. с участием 382 детей в возрасте 6–10 лет, зачатых с помощью ВРТ, выявлено статистически значимое увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки ЛЖ по сравнению с контрольной группой детей от спонтанных беременностей [9]. Частота выявления гипертрофии ЛЖ в группе ВРТ оказалась почти в пять раз выше, чем в контроле (2,4% против 0,5%). Традиционные эхокардиографические индексы, такие как фракция выброса и конечно-диастолический объем, не всегда позволяют определить ранние, доклинические нарушения сократительной функции миокарда. Для решения этой задачи в последние годы активно применяется методика спекл-трекинг эхокардиографии, позволяющая подробно оценивать изменение в миокарде. В проспективном исследовании Bi W. et al. у плодов после ВРТ на сроках 28–32 недели гестации обнаружено статистически значимое снижение глобальной продольной деформации ЛЖ — маркера субэндокардиального повреждения или фиброза при ещё сохранной насосной функции [10]. При обследовании в возрасте 6 месяцев различия в показателях деформации между группами уже не регистрировались. Это может указывать как на адаптационные возможности миокарда, так и на прекращение действия материнского гормонального фона после рождения. Схожие результаты, указывающие на адаптивный характер нарушений сократимости на первом году жизни, получены в когортном исследовании Smith A. et al. [11]. При этом Bi W. и Smith A. наблюдали нормализацию систолических показателей, а Valenzuela-Alcaraz B. et al. — сохранение диастолической дисфункции вплоть до подросткового возраста. Почему динамика оказалась разнонаправленной, пока не ясно. Для ответа нужны проспективные когортные исследования с большим объёмом данных.

ВРТ, субфертильность и перинатальные факторы

Фенотип ремоделирования миокарда у детей после ВРТ формируется под действием трёх групп факторов: собственно процедуры ВРТ, бесплодия родителей и перинатальных воздействий. Разделить вклад каждой из этих групп на имеющемся материале не удаётся, поэтому любые суждения о причинно-следственной связи остаются предварительными. Один из способов обойти это ограничение использован в работе Boutet M.L. et al. [12], где напрямую сравнивались плоды после переноса свежих и замороженных эмбрионов. После свежего переноса отмечены более выраженное увеличение предсердий, снижение сферичности желудочков и более значимая систолическая дисфункция. Эти различия объясняются тем, что при свежем переносе ранний эмбриогенез протекает в гормональной среде стимулированного цикла с супрафизиологическими концентрациями эстрадиола и прогестерона. Избыток данных гормонов способен влиять на ранний органогенез и усиливать ремоделирование миокарда. Следовательно, криоперенос в нестимулированном цикле может уменьшать выраженность кардиоваскулярных изменений, что прямо указывает на роль гормонального фона. Вместе с тем полностью исключить вклад родительской субфертильности существующий дизайн исследований пока не позволяет. Тем не менее прямое сравнение фенотипов в зависимости от типа переноса [12] и элиминация эффекта задержки роста [8] подтверждают наличие специфического, связанного именно с ВРТ компонента ремоделирования миокарда.

Молекулярные механизмы реализации ремоделирования миокарда у детей, зачатых при помощи ВРТ

Несмотря на методологические ограничения, на сегодняшний день накоплен значительный массив экспериментальных данных, указывающих на влияние условий ВРТ на формирование сердца в онтогенезе.

 © Авторы статьи / Authors of the article

Гормональная стимуляция, манипуляции с гаметами и культивирование эмбрионов в искусственных средах — всё это приходится на период масштабного эпигенетического репрограммирования [13], [14].

Согласно обзору Voros C. et al., кардиогенез регулируется сетью транскрипционных факторов, в которой NKX2-5, GATA4 и TBX5 совместно обеспечивают спецификацию кардиомиоцитов и формирование первичной сердечной трубки [15]. ISL1 маркирует клетки-предшественники второго сердечного поля, задавая закладку будущих камер, MEF2C управляет терминальной дифференцировкой сократительного аппарата, а HAND1/2 контролируют асимметричное развитие желудочков и перегородок. Экспериментальные данные, полученные на животных моделях и преимплантационных эмбрионах человека, показывают, что процедуры ВРТ способны нарушать экспрессию и эпигенетическое программирование перечисленных генов [15], [16]. В локусах, критически важных для кардиогенеза, обнаружены аномальные паттерны метилирования ДНК, модификации гистонов и изменения доступности хроматина. Эти нарушения, возникающие вследствие ошибок первоначального эпигенетического репрограммирования, могут приводить как к структурным врожденным порокам сердца, так и к субклиническим изменениям сердечной функции в постнатальном периоде.

Конкретным примером эпигенетической дисрегуляции служит работа Wang Y.X. et al., в которой у новорожденных после ВРТ зафиксировано изменение экспрессии импринтированных генов PEG10 и L3MBTL1 в пуповинной крови и плаценте [17]. L3MBTL1 обеспечивает компактизацию хроматина, связываясь с моно- и диметилированными формами гистонов H4 и H1b, и тем самым ограничивает доступ транскрипционных факторов к промоторам генов клеточного цикла. Подавление его экспрессии, наблюдаемое у потомства после ВРТ, способно провоцировать преждевременный выход кардиомиоцитов из пролиферативного пула и уменьшение общего числа сократительных единиц. В постнатальном онтогенезе это создаёт гемодинамическую предпосылку для компенсаторной гипертрофии оставшихся кардиомиоцитов, что согласуется с клиническими данными об увеличении ИММЛЖ у детей после ВРТ [9].

Еще одним патогенетическим звеном, связывающим условия ВРТ с ремоделированием миокарда, служит дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Согласно обзору Li J. и соавт., у потомства после ВРТ выявлено аномальное метилирование промоторных областей генов рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), ассоциированное с повышением артериального давления и эндотелиальной дисфункцией [18]. Ангиотензин II, ключевой эффекторный пептид РАС, через AGTR1 не только регулирует сосудистый тонус, но и напрямую стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов и пролиферацию сердечных фибробластов. Хроническая гиперактивация системы ведёт к утолщению стенок миокарда и накоплению коллагена в интерстиции, то есть эпигенетически обусловленная активация РАС вносит вклад в формирование гипертрофии и фиброза у детей после ВРТ.

Параллельно с эпигенетическими сдвигами существенную роль играет окислительный стресс, индуцируемый условиями культивирования эмбрионов in vitro. Культуральные среды, даже при использовании низких концентраций кислорода, не способны полностью воспроизвести микроокружение маточной трубы, что приводит к избыточной продукции активных форм кислорода и истощению антиоксидантных систем на стадии бластоцисты [19]. Хронический оксидативный стресс запускает каскад провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) и активирует трансформирующий фактор роста β (TGF-β). Активация TGF-β/Smad сигнального пути в сердечных фибробластах является ключевым триггером избыточного синтеза коллагена I и III типов в интерстиции миокарда, а также стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты, экспрессирующие α-гладкомышечный актин [19]. Развивающийся интерстициальный фиброз приводит к повышению жесткости камер сердца, что клинически манифестирует снижением скорости раннего диастолического движения (E') и повышением индекса E/E' — именно теми изменениями, которые были найдены в исследованиях Valenzuela-Alcaraz B. et al. [6], [7]. Таким образом, оксидативный стресс при культивировании эмбрионов запускает фибротические процессы в миокарде, которые лежат в основе диастолической дисфункции у детей после ВРТ.

Значение оксидативного стресса для ССС детей подтверждено и в эксперименте. Rexhaj E. et al. установили, что добавление мелатонина в среду культивирования мышиных эмбрионов предотвращает развитие сосудистой дисфункции и артериальной гипертензии у взрослых особей [20]. Параллельно мелатонин восстанавливал нормальные паттерны метилирования гена eNOS, что указывает на эпигенетический механизм защитного действия. Полученные результаты на животной модели не могут быть прямо экстраполированы на человека, однако они свидетельствуют о возможности применения антенатальной антиоксидантной профилактики. Дополнительные основания для такого подхода даёт обзор Li J. et al., в котором систематизированы данные о нарушении экспрессии miR-29, miR-30 и miR-133 в плацентарной ткани после ВРТ. Перечисленные микроРНК регулируют фиброз миокарда и гипертрофию кардиомиоцитов [18]. Вместе с экспериментальными данными Rexhaj E. это позволяет представлять антиоксидантную защиту эмбрионов на этапе культивирования как потенциальный способ снижения кардиоваскулярного риска у потомства.

Заключение

ССС детей, зачатых с помощью ВРТ, формируется в условиях, отличающихся от физиологической нормы, и это отражается на её структурно-функциональном состоянии. Патофизиологической основой данных изменений служат эпигенетическая дисрегуляция транскрипционных факторов кардиогенеза, аномальная активация РАС и TGF-β-опосредованный фиброз, индуцированный оксидативным стрессом. Клиническая и прогностическая значимость описанных отклонений остается предметом дискуссии. Однако наличие устойчивой диастолической дисфункции до 10 лет требует относиться к этим находкам с особой настороженностью. В настоящее время необходимы многоцентровые проспективные исследования с длительным периодом наблюдения для стратификации рисков и определения тактики диспансерного наблюдения.

 © Авторы статьи / Authors of the article

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Taylor A.E. Cohort profile: The Bristol IVF Study- A longitudinal study of women, their partners and treatment outcomes following assisted reproductive technologies / A.E. Taylor, T. Kawahara, J. Provis et al. // PLoS One. — 2026. — 12. — P. e0338907. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41525244/ (accessed: 17.02.26). — DOI: 10.1371/journal.pone.0338907

2. Fauser B.C. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes / B.C. Fauser // Reproductive biomedicine online. — 2019. — 38. — P. 133–137. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593441/ (accessed: 18.02.26). — DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.12.001

3. Doulgeraki T. Reproductive outcomes in women and men conceived by assisted reproductive technologies / T. Doulgeraki, S. Iliodromiti // BMJ Med. — 2023. — 2. — P. e000547. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37051028/ (accessed: 18.02.26). — DOI: 10.1136/bmjmed-2023-000547

4. Elias F.T.S. Neonatal outcomes in singleton pregnancies conceived by fresh or frozen embryo transfer compared to spontaneous conceptions: a systematic review and meta-analysis / F.T.S. Elias, D. Weber-Adrian, J. Pudwell et al. // Archives of Gynecology and Obstetrics. — 2020. — 302. — P. 31–45. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445067/ (accessed: 18.02.26). — DOI: 10.1007/s00404-020-05593-4

5. Barker D.J. The origins of the developmental origins theory / D.J. Barker // J. Intern Med. — 2007. — 261. — P. 412. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444880/ (accessed: 18.02.26). — DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x

6. Valenzuela-Alcaraz B. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally / B. Valenzuela-Alcaraz, F. Crispi, B. Bijnens et al. // Circulation. — 2013. — 128. — P. 1442–50. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002428

7. Valenzuela-Alcaraz B. Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodelling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study / B. Valenzuela-Alcaraz, A. Serafini, A. Sepulveda-Martínez // BJOG. — 2019. — 126. — P. 291–298. — DOI: 10.1111/1471-0528.15246

8. Valenzuela-Alcaraz B. Differential effect of assisted reproductive technology and small-for-gestational age on fetal cardiac remodeling / B. Valenzuela-Alcaraz, F. Crispi, M. Cruz-Lemini et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2017. — 50. — P. 63–70. — DOI: 10.1002/uog.17521

9. Cui L. Assessment of Cardiovascular Health of Children Ages 6 to 10 Years Conceived by Assisted Reproductive Technology / L. Cui, M. Zhao, Z. Zhang et al. // AMA Netw Open. — 2021. — 4. — P. e2132602. — DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.32602

10. Bi W. The association between assisted reproductive technology and cardiac remodeling in fetuses and early infants: a prospective cohort study. / W. Bi, Y. Xiao, X. Wang et al. // BMC Med 20. — 2022. — 104. — DOI: 10.1186/s12916-022-02303-6

11. Smith A. Assessment of myocardial function in infants conceived by assisted reproductive technologies using deformation imaging over the first year of age: A cohort study / A. Smith, O. Franklin, E. Mocanu et al. // Echocardiography. — 2023. — 40. — DOI: 10.1111/echo.15585

12. Boutet M.L. Cardiac remodeling in fetuses conceived by ARTs: fresh versus frozen embryo transfer / M.L. Boutet, G. Casals, B. Valenzuela-Alcaraz et al. // Hum Reprod. — 2021. — 18. — P. 2697–2708. — DOI: 10.1093/humrep/deab159

13. Амян Т.С. Эпигенетическая регуляция репродуктивного потенциала: от фолликулогенеза до имплантации / Т.С. Амян, П.О. Пацкова, Н.Д. Курушин и др. // Акушерство и гинекология. — 2025. — 11. — С. 30–37. — DOI: 10.18565/aig.2025.170

14. Novakovic B. Assisted reproductive technologies are associated with limited epigenetic variation at birth that largely resolves by adulthood / B. Novakovic, S. Lewis, J. Halliday et al. // Nat Commun. — 2019. — 10. — P. 3922. — DOI: 10.1038/s41467-019-11929-9

15. Voros C. From Petri Dish to Primitive Heart: How IVF Alters Early Cardiac Gene Networks and Epigenetic Landscapes / C. Voros, G. Papadimas, M. Theodora et al. // Biomedicines. — 2025. — 13. — P. 2044. — DOI: 10.3390/biomedicines13082044

16. Chen H. Effects of assisted reproductive technology on gene expression in heart and spleen tissues of adult offspring mouse / H. Chen, L. Zhang, F. Yue et al. // Front. Endocrinol. — 2023. — 14. — DOI: 10.3389/fendo.2023.1035161

17. Wang Y.X. Expression and DNA Methylation Status of the Imprinted Genes PEG10 and L3MBTL1 in the Umbilical Cord Blood and Placenta of the Offspring of Assisted Reproductive Technology / Y.X. Wang, L.F. Yue, J.W. Zhang et al. // Reprod Sci. — 2021. — 28. — P. 1133–1141. — DOI: 10.1007/s43032-020-00417-x

18. Li J. Cardiovascular health of offspring conceived by assisted reproduction technology: a comprehensive review / J. Li, Y. Liu, H. Huang et al. // Front Cardiovasc Med. — 2024. — 11. — P. 1287060. — DOI: 10.3389/fcvm.2024.1287060

19. Yang H. Early Life Oxidative Stress and Long-Lasting Cardiovascular Effects on Offspring Conceived by Assisted Reproductive Technologies: A Review / H. Yang, C. Kuhn, T. Kolben et al. // Int J Mol Sci. — 2020. — 21. — P. 5175. — DOI: 10.3390/ijms2115517

 © Авторы статьи / Authors of the article

20. Rexhaj E. Prevention of vascular dysfunction and arterial hypertension in mice generated by assisted reproductive technologies by addition of melatonin to culture media / E. Rexhaj, A. Pireva, A. Paoloni-Giacobino et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2015. — 309. — P. 1151–6. — DOI: 10.1152/ajpheart.00621

Список литературы на английском языке / References in English

1. Taylor A.E. Cohort profile: The Bristol IVF Study- A longitudinal study of women, their partners and treatment outcomes following assisted reproductive technologies / A.E. Taylor, T. Kawahara, J. Provis et al. // PLoS One. — 2026. — 12. — P. e0338907. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41525244/ (accessed: 17.02.26). — DOI: 10.1371/journal.pone.0338907

2. Fauser B.C. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes / B.C. Fauser // Reproductive biomedicine online. — 2019. — 38. — P. 133–137. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593441/ (accessed: 18.02.26). — DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.12.001

3. Doulgeraki T. Reproductive outcomes in women and men conceived by assisted reproductive technologies / T. Doulgeraki, S. Iliodromiti // BMJ Med. — 2023. — 2. — P. e000547. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37051028/ (accessed: 18.02.26). — DOI: 10.1136/bmjmed-2023-000547

4. Elias F.T.S. Neonatal outcomes in singleton pregnancies conceived by fresh or frozen embryo transfer compared to spontaneous conceptions: a systematic review and meta-analysis / F.T.S. Elias, D. Weber-Adrian, J. Pudwell et al. // Archives of Gynecology and Obstetrics. — 2020. — 302. — P. 31–45. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445067/ (accessed: 18.02.26). — DOI: 10.1007/s00404-020-05593-4

5. Barker D.J. The origins of the developmental origins theory / D.J. Barker // J. Intern Med. — 2007. — 261. — P. 412. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444880/ (accessed: 18.02.26). — DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x

6. Valenzuela-Alcaraz B. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally / B. Valenzuela-Alcaraz, F. Crispi, B. Bijnens et al. // Circulation. — 2013. — 128. — P. 1442–50. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002428

7. Valenzuela-Alcaraz B. Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodelling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study / B. Valenzuela-Alcaraz, A. Serafini, A. Sepulveda-Martínez // BJOG. — 2019. — 126. — P. 291–298. — DOI: 10.1111/1471-0528.15246

8. Valenzuela-Alcaraz B. Differential effect of assisted reproductive technology and small-for-gestational age on fetal cardiac remodeling / B. Valenzuela-Alcaraz, F. Crispi, M. Cruz-Lemini et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2017. — 50. — P. 63–70. — DOI: 10.1002/uog.17521

9. Cui L. Assessment of Cardiovascular Health of Children Ages 6 to 10 Years Conceived by Assisted Reproductive Technology / L. Cui, M. Zhao, Z. Zhang et al. // AMA Netw Open. — 2021. — 4. — P. e2132602. — DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.32602

10. Bi W. The association between assisted reproductive technology and cardiac remodeling in fetuses and early infants: a prospective cohort study. / W. Bi, Y. Xiao, X. Wang et al. // BMC Med 20. — 2022. — 104. — DOI: 10.1186/s12916-022-02303-6

11. Smith A. Assessment of myocardial function in infants conceived by assisted reproductive technologies using deformation imaging over the first year of age: A cohort study / A. Smith, O. Franklin, E. Mocanu et al. // Echocardiography. — 2023. — 40. — DOI: 10.1111/echo.15585

12. Boutet M.L. Cardiac remodeling in fetuses conceived by ARTs: fresh versus frozen embryo transfer / M.L. Boutet, G. Casals, B. Valenzuela-Alcaraz et al. // Hum Reprod. — 2021. — 18. — P. 2697–2708. — DOI: 10.1093/humrep/deab159

13. Amyan T.S. Epigeneticheskaya regulyatsiya reproduktivnogo potentsiala: ot follikulogeneza do implantatsii [Epigenetic regulation of reproductive potential: from folliculogenesis to implantation] / T.S. Amyan, P.O. Patskova, N.D. Kurushin et al. // Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. — 2025. — 11. — P. 30–37. — DOI: 10.18565/aig.2025.170 [in Russian]

14. Novakovic B. Assisted reproductive technologies are associated with limited epigenetic variation at birth that largely resolves by adulthood / B. Novakovic, S. Lewis, J. Halliday et al. // Nat Commun. — 2019. — 10. — P. 3922. — DOI: 10.1038/s41467-019-11929-9

15. Voros C. From Petri Dish to Primitive Heart: How IVF Alters Early Cardiac Gene Networks and Epigenetic Landscapes / C. Voros, G. Papadimas, M. Theodora et al. // Biomedicines. — 2025. — 13. — P. 2044. — DOI: 10.3390/biomedicines13082044

16. Chen H. Effects of assisted reproductive technology on gene expression in heart and spleen tissues of adult offspring mouse / H. Chen, L. Zhang, F. Yue et al. // Front. Endocrinol. — 2023. — 14. — DOI: 10.3389/fendo.2023.1035161

17. Wang Y.X. Expression and DNA Methylation Status of the Imprinted Genes PEG10 and L3MBTL1 in the Umbilical Cord Blood and Placenta of the Offspring of Assisted Reproductive Technology / Y.X. Wang, L.F. Yue, J.W. Zhang et al. // Reprod Sci. — 2021. — 28. — P. 1133–1141. — DOI: 10.1007/s43032-020-00417-x

18. Li J. Cardiovascular health of offspring conceived by assisted reproduction technology: a comprehensive review / J. Li, Y. Liu, H. Huang et al. // Front Cardiovasc Med. — 2024. — 11. — P. 1287060. — DOI: 10.3389/fcvm.2024.1287060

19. Yang H. Early Life Oxidative Stress and Long-Lasting Cardiovascular Effects on Offspring Conceived by Assisted Reproductive Technologies: A Review / H. Yang, C. Kuhn, T. Kolben et al. // Int J Mol Sci. — 2020. — 21. — P. 5175. — DOI: 10.3390/ijms2115517

20. Rexhaj E. Prevention of vascular dysfunction and arterial hypertension in mice generated by assisted reproductive technologies by addition of melatonin to culture media / E. Rexhaj, A. Pireva, A. Paoloni-Giacobino et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2015. — 309. — P. 1151–6. — DOI: 10.1152/ajpheart.00621