

НОВОЕ О НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Цель исследования – провести анализ современной информации о начальных стадиях эмбрионального развития человека до стадии бластоцисты.

Методология исследования. При проведении обзора литературы использовались следующие базы данных: Cochrane, Medline, PubMed, HINARY. Словами для поиска были: «initial stages of human embryonic development». Глубина поиска составила 7 лет (2012-2018 гг.).

Результаты и их обсуждение. Обнаружено 426 публикаций (1977-2018 гг.). Критериям поиска соответствовали 112 публикаций (2012-2018 гг.). Понимание доимплантационного развития человека имеет важное значение для вспомогательных репродуктивных технологий, терапии эмбриональными стволовыми клетками человека и лечения онкологических заболеваний. Из-за ограниченных ресурсов клеточные и молекулярные механизмы, регулирующие эту раннюю стадию развития человека, плохо изучены. Тем не менее, недавние достижения в области неинвазивных методов визуализации, молекулярных и геномных технологий помогли человечеству углубить понимание этой стадии развития человека.

Заключение. В настоящее время человечество вплотную приблизилось к пониманию эмбрионального развития человека до стадии бластоцисты. Детальное понимание процесса эмбриогенеза необходимо для решения, прежде всего, клинических задач: лечения онкологических заболеваний и бесплодия. Однако большинство исследователей выступают за предотвращение любого применения редактирования генома у эмбриона человека до тех пор, пока общество не будет готово, и не проведет тщательную этическую оценку и обсуждение этих вопросов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: начальные стадии эмбрионального развития; эмбрион; бластоциста; морула.

Dodonov M.V., Artymuk D.A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

**NEW ABOUT THE INITIAL STAGES OF EMBRYONIC HUMAN DEVELOPMENT.
LITERATURE REVIEW**

The objective of the study was to up-date the information on the initial stages of human embryonic development to the stage of blastocyst.

Methodology of the study. We used databases: Cochrane, Medline, PubMed, HINARY. The search words were: «initial stages of human embryonic development». The depth of the search was 7 years (2012-2018).

Results and discussion. 426 publications (1977-2018) were found out. 112 publications corresponded to the search criteria from 2012 to 2018 years. Understanding human pre-implantation development has important implications for assisted reproductive technology and for human embryonic stem cell-based therapies and treatment of oncological diseases. Owing to limited resources, the cellular and molecular mechanisms governing this early stage of human development are poorly understood. Nonetheless, recent advances in non-invasive imaging techniques and molecular and genomic technologies have helped to increase our understanding of this fascinating stage of human development.

Conclusions. At the present time, humanity has come close to understanding the embryonic development to the blastocyst stage. A detailed understanding of the process of embryogenesis is necessary to solve, first of all, clinical problems: treatment of oncological diseases and infertility. However, most researchers advocate preventing any application of genome editing on the human germline until after a rigorous and thorough evaluation and discussion are undertaken by the global research and ethics communities.

KEY WORDS: initial stages of embryonic development; embryo; blastocyst; morula,

Течение беременности имеет несколько отдельных этапов. Сперматозоиды мужчины должны достичь яйцеклетки женщины, проникнуть и оплодотворить ее. Полученная зигота должна делиться с образованием бластоцисты. Бластоциста достигает матки и имплантируется в эндометрий. После имплантации бластоциста продолжает свое развитие с образованием эмбриона, а затем – плода [1]. В любой момент этого процесса могут возникнуть проб-

лемы, которые могут помешать течению беременности. Понимание доимплантационного развития человека имеет важное значение для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), для терапии эмбриональными стволовыми клетками человека и лечения онкологических заболеваний в будущем [2].

Из-за ограниченных ресурсов клеточные и молекулярные механизмы, регулирующие эту раннюю стадию развития человека, плохо изучены. Тем не менее, недавние достижения в области неинвазивных методов визуализации, молекулярных и геномных технологий помогли человечеству углубить понимание этой стадии развития человека [1].

Цель исследования – провести анализ современной информации о начальных стадиях эмбрионального развития человека до стадии бластоцисты.

Корреспонденцию адресовать:

ДОДОНОВ Максим Владимирович,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-26-96.
E-mail: kemsma@kemsma.ru

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении обзора литературы использовались следующие базы данных: Cochrane, Medline, PubMed, HINARY. Словами для поиска были: «initial stages of human embryonic development». Глубина поиска составила 7 лет (2012-2018 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено 426 публикаций (1977-2018 гг.). Критериям поиска соответствовали 112 публикаций (2012-2018 гг.).

Артур Хертиг и Джон Рок впервые описали человеческие предимплантационные эмбрионы у добровольцев, подвергающихся факультативной гистерэктомии, и впервые оценили динамику оплодотворения. Они предположили, что половина человеческого эмбрионов *in vivo* являются аномальными [3].

Развитие эмбриона человека начинается с относительной транскрипционной тишины с переходом ооцита в эмбрион — активация эмбрионального генома (EGA) — процесс, в течение которого активируется эмбриональный геном: 3-й день развития эмбриона человека (на 4-х и 8-й клеточной стадии), которая длится в течение 3-х дней. Активация эмбрионального генома (EGA) включает в себя несколько стадий: слияние яйцеклетки и сперматозоида, миграцию и слияние пронуклеусов зародышевых клеток, генетическое и эпигенетическое репрограммирование, ряд делений расщепления, которые достигают высшей точки с волной активации эмбрионального генома между 4-х и 8-клеточными стадиями [1].

В 1988 году Питер Брауде и его коллеги определили время активации эмбрионального генома (EGA) у людей и обнаружили, что отдельные аспекты синтеза белка, связанные с активацией транскрипции, были впервые очевидны при переходе 4-х клеточной стадии в 8-ми клеточную [3].

При овуляции у женщины в фаллопиевы трубы поступает одна яйцеклетка (или больше в случае многоплодия). За это время слизистая шейки матки становится тонкой и улучшается проходимость для сперматозоидов [3].

После эякуляции во влагалище специальные выделения помогают сперматозоидам продвинуться через шейку матки по направлению к маточной трубе, где в течение 24-72 часов происходит оплодотворение. Независимо от того, происходит ли это естественным образом в женской репродуктивной системе или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий *in vitro*, в результате образуется зигота [M. Christina Magli]. Зиготическая стадия — это самый первый этап жизни эмбриона. В этот период родственный пронуклеус подвергается массивному ремоделирова-

нию хроматина, который называется «репрограммирование по отцу», включая замену протамина-гистона и последующее получение эпигенетических модификаций [4].

Затем оплодотворенная яйцеклетка (зигота) начинает двигаться в сторону матки, клетки продолжают делиться, и образуется следующая стадия — бластоциста. Бластоциста состоит из двух групп клеток: внутренних и внешних, а также жидкости. Бластоциста остается внутри капсулы во время созревания, называемого зона пеллюцида, которая может быть описана как яичная скорлупа. Внешние клетки расположены прямо под этой крышечкой, что формирует будущую плаценту и окружающие ткани для поддержки развития плода в матке. Внутренние клетки бластоцисты станут различными тканями и органами человеческого тела, такими как кости, мышцы, кожа, печень и сердце [3].

Для изучения эмбрионального развития человека *in vitro* и возможности влияния на него в настоящее время разрабатываются различные экспериментальные модели на животных [5-8]. Примечательно, что методы, разработанные на эмбрионах мышей, одинаково применимы и к человеческим эмбрионам [9].

Клетки бластоцисты быстро растут, они проходят множество изменений и превращаются в более специализированные клетки, что делает структуру очень плотной. У людей эти изменения происходят в первые несколько дней развития, до имплантации в матку [3]. Вместе с эмбриональным ростом, вплоть до бластуляции, увеличивается митохондриальная дыхательная функция, одновременно уменьшается количество копий митохондриального ДНК [10].

Прекращение развития бластоцисты («arrestblastocyst») — это ситуация, когда клетки бластоцисты прекращают делиться и эмбрион останавливается в своем развитии. Несмотря на то, что точные причины прекращения развития бластоцисты не полностью поняты, они, как правило, связаны с генетическими аномалиями в сперматозоидах или яйцеклетке. Стадии расщепления эмбриона варьируют от 2-клеточного эмбриона до уплотненной морулы, состоящей из 8-16 клеток. Количество бластомеров используется в качестве основного признака с наибольшей прогностической ценностью [3].

Гибель клеток может возникать при некрозе или апоптозе, два процесса с различными морфологическими особенностями и значимостью. Некроз включает отек клеток и разрыв мембраны, который приводит к необратимому повреждению [11].

Определяющим моментом в эмбриональном развитии является то, что жидкость начинает накапливаться между клетками на стадии развития морулы. По мере увеличения объема флюидов, полость по-

Сведения об авторах:

ДОДОНОВ Максим Владимирович, канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии и гистологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kemsma@kemsma.ru

АРТЫМУК Дмитрий Анатольевич, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: martynych98@mail.ru

является постепенно, образуя бластоцель. Это обычно происходит между 4-м и 5-м днями человеческого эмбрионов *in vitro* и знаменует новую «эру» в жизни эмбриона, стадии бластоцисты [3].

После экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) развиваются только около половины нормально оплодотворенных человеческих эмбрионов, образуя бластоцисты *in vitro*. Показано, что многие человеческие эмбрионы анеуплоидны и генетически несбалансированы, что часто происходит в результате ошибок мейоза в ооците. Эти анеуплоидии сохраняются на стадии бластоцисты, и являются в последующем причиной высокой частоты остановки развития эмбриона [12].

Ottolini CS (2017) показано, что триполярные митозы в раннем расщеплении вызывают рассеивание хромосом клонов клеток с идентичными или тесно связанными субдиплоидными хромосомными профилями, приводящими к межклеточному разделению генома. Неспособность координировать клеточный цикл в раннем расщеплении и регулировать дублирование centrosomes является, таким образом, основной причиной остановки развития эмбриона человека в предимплантации *in vitro* [12].

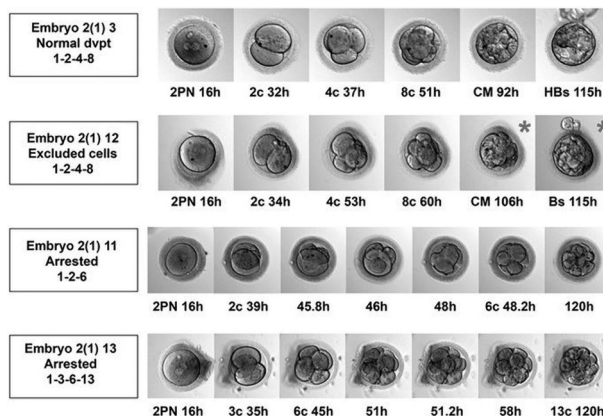
На рисунке представлены изображения нормально развивающихся эмбрионов и эмбрионов с задержкой развития *in vitro*, до 5-го дня (120 ч.) после интрацитоплазматической микроинъекции спермы (ICSI).

Изображение эмбриона 2 (1) 3 показывает во времени нормальную картину развития расщепления и развития бластоцисты, в которой каждое из первых трех отделов расщепления завершается до следующего начала, в результате чего образуются четкие одноклеточные, 2-х клеточные, 4-х клеточные и 8-ми клеточные стадии (1-2-4-8). Затем эмбрион сжимается на стадии морулы до образования бластоцисты. С эмбрионом 2 (1) 12 первые три деления расщепления проходили нормально, но небольшое количество клеток было исключено из развивающейся бластоцисты (звездочки). Эмбрионы 2 (1) 11 остановили свое развитие на стадии прекомпактной морулы и оба бластомера на стадии 2-х клеточной стадии разделились на три клетки между 45,8 и 48 ч. Эмбрион 2.13, разделился на стадии одноклеточной зиготы на три клетки, а затем остановился в развитии на стадии прекомпактной морулы. PN – пронуклеусы; 2c, 4c и т.д., 2-х клеточная стадия, 4-х клеточная стадия и т.д.; CM – стадия компактной морулы; Bs – стадия бластоцисты; HBs – хэтчинг бластоцисты [12].

Хорошие эмбрионы должны проявлять соответствующую кинетику и синхронность деления. У нормальных развивающихся эмбрионов деление клеток происходит каждые 18-20 часов. Эмбрионы, разделенные слишком медленно или слишком быстро, мо-

Рисунок
Изображения нормально развивающихся эмбрионов и эмбрионов с задержкой развития *in vitro* [12]

Figure
Images of normally developing embryos and embryos with delayed development *in vitro* [12]



гут иметь метаболические и/или хромосомные дефекты. Относительный размер бластомера в эмбрионе зависит как от стадии деактивации, так и от регулярности каждого деления расщепления [3].

В литературе описано понятие «эмбриональная диапауза» – совершенно уникальное явление, которое встречается более чем у 130 видов млекопитающих: от медведей и барсуков до мышей и сумчатых. Это может произойти даже у людей. Во время диапаузы происходит минимальное деление клеток и значительно снижается метаболизм, и развитие эмбриона откладывается. Тем не менее, нет никаких негативных последствий для беременности, когда она в конечном итоге продолжается. Многочисленные факторы могут вызвать диапаузу, включая сезонное ограничение питания, температуру, воздействие инсоляции и лактацию. Успешная реактивация и продолжение беременности требует жизнеспособного эмбриона, адекватного эндометрия и эффективного взаимодействия между ними. Каким образом бластоцисты выживают и остаются жизнеспособными в течение этого периода времени, который в некоторых случаях может быть до года, и какие сигналы способствуют реактивации процесса, пока остается не ясным [13].

Результаты проведенных исследований показали, что рождение здоровых детей было вызвано зиготами, которые содержали пронуклеусы одинакового размера. Оценка размера каждого пронуклеуса является эффективным показателем потенциала эмбриона на ранней стадии развития [14]. А вес новорожденного при одноплодной беременности определяется гормональным статусом и состоянием эндометрия, и не зависит от стадии, на которой эмбрион был перенесен, а также факта криоконсервации [15, 44].

Information about authors:

DODONOV Maxim Vladimirovich, candidate of biological sciences, docent, docent of the department of pathological anatomy and histology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kemsma@kemsma.ru

ARTYMUК Dmitry Anatolyevich, student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: martynych98@mail.ru

Было показано, что высокая степень упорядоченности в размерах blastomeres эмбрионов на 2-й день связана с увеличением частоты наступления беременности при применении методов репродуктивных технологий (ВРТ) [16].

Поддержание ооцитов при остановке мейоза в течение 24 часов может быть потенциально полезным для улучшения качества ооцитов. Однако первоначальная попытка использовать этот период для управления качеством ооцита не улучшили его свойства [17].

Было обнаружено, что сегментные аномалии, связанные с потерей или приобретением хромосомных фрагментов, превышающих 15 Мб, происходят достаточно часто. Заболеваемость такими аномалиями составляет 10,4 % в ооцитах и резко увеличивается в течение первых 3-х дней эмбрионального развития (24,3 %), затем начинает снижаться (15,6 %), поскольку эмбрионы достигают финальной стадии (бластоцисты) развития преимплантации. Несмотря на то, что некоторые сегментные ошибки были явно мейотического происхождения, большинство из них, по-видимому, возникает во время первых нескольких митозов после оплодотворения. Снижение их частоты на стадии бластоцисты предполагает, что многие клетки или эмбрионы, пораженные сегментарными аномалиями, устраняются (например, путем остановки в развитии пораженных эмбрионов или апоптоза аномальных клеток). Интересно, что участки поврежденных хромосом, связанные с сегментарной анеуплоидией, не были полностью случайными, но имели тенденцию появляться в отдельных частях хромосомы [18].

Доказано, что в циклах ЭКО всех возрастных групп имеет преимущества непрерывная культура, по сравнению с прерванной системой культивирования эмбрионов [19]. Лазерный метод ближнего инфракрасного излучения может повысить качество эмбрионов и способствовать улучшению репродуктивных технологий [20].

В качестве мощной технологии для изучения и модификации геномов различных видов в настоящее время может успешно применяться система CRISPR/Cas. Работа Xiangjin Kang (2016) имеет большое значение для развития терапевтического лечения генетических расстройств и свидетельствует о том, что еще предстоит решить важные технические проблемы [21].

Для улучшения результатов ЭКО 20 лет назад предлагалась гипотеза предимплантационной генетической диагностики (PGS), которая была предложена основываясь на том, что удаление анеуплоидных эмбрионов до переноса улучшит скорость имплантации оставшихся эмбрионов во время оплодотворения *in vitro* (IVF), увеличит частоту наступления беременности и уровень рождаемости, снизит частоту выкидышей. Гипотеза была основана на 5 существенных предположениях: 1) большинство циклов ЭКО бы-

ли неудачными из-за анеуплоидных эмбрионов; 2) их устранение до переноса эмбрионов улучшает результаты ЭКО; 3) однократная биопсия трофтокодермы на стадии бластоцисты является репрезентативной для всей трофтокодермы; 4) плоидность трофтокодермы надежно представляет внутреннюю клеточную массу (ICM); 5) Плоидность не изменяется (то есть, самовосстанавливается) после стадии бластоцисты. Однако в настоящее время эти 5 основных предположений, лежащих в основе гипотезы PGS, не подкреплены, и гипотеза PGS больше не поддерживается. Поэтому клиническое использование PGS с целью улучшения результатов ЭКО должно ограничиваться клиническими исследованиями [22].

Большая роль в настоящее время уделяется, так называемому, «мужскому фактору» в процессе эмбрионального развития. Так, Alvarez Sedy C. (2017) показано, что фрагментация ДНК спермы отрицательно коррелирует с образованием бластоцисты и частотой наступления беременности даже в ооцитах хорошего качества. Высокая частота повреждения ДНК способствует задержке развития эмбриона и вызывает активацию апоптоза [23].

Преимплантационный эмбрион существует и независимо поддерживается источниками энергии из своей среды *in vivo* (например, жидкости маточной трубы и матки) для поддержания своего развития [24].

Предполагается, что существует эндогенная молекулярная специфичность регуляции имплантации эмбрионов и вероятность имплантации уже точно заранее предопределена [25].

Большое значение в настоящее время придается селектинам и их лигандам в процессе имплантации. Селектины представляют собой семейство кальций-зависимых трансмембранных I типа, углеводсвязывающих гликопротеинов. Селектины и их лиганды не только участвуют в физиологических процессах, таких как самовосстановление лейкоцитов, но и в патологических процессах, таких как рак, но также играют важную роль в имплантации человека. L-селектин и его лиганды участвуют в адгезии бластоцисты к эндометрию. P-селектин и E-селектин участвуют в иммунном распознавании материнской, а также в миграции трофобласта. Кроме того, обнаружено, что измененная экспрессия селектинов и их лигандов связана с невынашиванием беременности и бесплодием [26].

Преимплантационное развитие эмбрионов представляет собой сложный и точно регулируемый процесс, организованный наследственными белками матери и вновь синтезированными белками после активации зиготного генома. В настоящее время идентифицировано около 5000 белков, регулирующих эмбриогенез. Установлено, что экспрессия белка в зиготах, морулах и бластоцистах отличается от эмбрионов от 2 до 8 клеток [8].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Установлено, что наличие дегенерации ооцитов после ИКСИ может быть связано с ухудшением качества эмбриона и нарушением кинетики развития эмбриона [27].

Установлено, что отличительной чертой многих злокачественных опухолей является наличие недифференцированных (незрелых) клеток, имеющих незначительное сходство или совсем не похожих на нормальные клетки, из которых возникает рак [28]. Важной особенностью недифференцированности является наличие гигантских клеток с множественными копиями геномной ДНК, называемых полиплоидными гигантскими раковыми клетками (PGCC) [29]. Полиплоидный геном был обнаружен у 37 % твердых опухолей [30].

Полиплоидные клетки традиционно считались стареющими, и индукция полиплоидии традиционно считалась механизмом супрессии опухоли, поскольку предполагалось, что полиплоидные клетки не могут выполнять митоз [31]. Однако показано, что PGCC генерируют дочерние клетки через почкование [32] и могут вносить вклад в трансформацию и метастазирование опухолей [33, 34]. Кроме того, было показано, что тетраплоидные клетки, а не диплоидные клетки, являются основными факторами развития опухолевого генеза [35]. Было показано, что развитие полиплоидии позволяет избегать старения в раковых клетках после проведения химиотерапии [36-38]. Однако механизмы, с помощью которых полиплоидия вызывает онкологические заболевания, остаются неясными.

Недавно было установлено, что PGCC являются раковыми стволовыми клетками, которые могут быть получены из клеток рака яичников с помощью агента $CoCl_2$ [39]. Интригующе, что образование гигантских клеток из-за неудачного митоза/цитокине-

за распространено на стадии бластомера преимплантационного эмбриона. Однако связь между PGCC и гигантскими бластомерами до настоящего времени не изучалась.

В настоящее время установлено, что PGCC, полученные из рака яичников, могут расти в опухолевые сфероиды, инициировать рост опухоли у мышей и дифференцироваться в другие типы доброкачественных клеток *in vitro* и *in vivo* [40]. Эти свойства PGCC также были продемонстрированы при раке толстой кишки [41]. Braune E.B. (2016) и Niu N. (2016) показали, что рост и деление PGCC включают в себя многостадийный запрограммированный процесс, который называется гигантским клеточным циклом с четырьмя различными, но перекрывающимися фазами: иницирование, самообновление, прекращение и стабильность; через которые PGCC генерируют новые клетки, инициирующие рак [2, 42].

Исследование, проведенное Niu N. et al. (2017), доказало существование эволюционно обусловленной архайческой эмбриональной программы в соматических клетках, которая может быть подавлена при онкогенезе. Эта работа предложила новую парадигму возникновения рака и его рецидива, и открыла огромные перспективы в управлении опухолевым ростом [2].

Таким образом, в настоящее время человечество вплотную приблизилось к пониманию эмбрионального развития человека до стадии бластоцисты. Детальное понимание процесса эмбриогенеза необходимо для решения, прежде всего, клинических задач: лечения онкологических заболеваний и бесплодия. Однако большинство исследователей выступают за предотвращение любого применения редактирования генома у эмбриона человека до тех пор, пока общество не будет готово, и не проведет тщательную этическую оценку и обсуждение этих вопросов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kathy K. Niakan, Jinnuo Han, Roger A. Pedersen, Carlos Simon, Renee A. Reijo Pera. Human pre-implantation embryo development. *Development*. 2012; 139: 829-841. doi:10.1242/dev.060426
2. Niu N, Mercado-Urbe I, Liu J. Dedifferentiation into blastomere-like cancer stem cells via formation of polyloid giant cancer cells. *Oncogene*. 2017 Aug 24; 36(34): 4887-4900. doi: 10.1038/onc.2017.72. Epub 2017 Apr 24.
3. Magli MC et al. Atlas on Human Embryology: from oocytes to preimplantation embryos. *Human reproduction*. 2012 August; 27: Suppl 1.
4. Okada Y, Yamaguchi K. Epigenetic modifications and reprogramming in paternal pronucleus: sperm, preimplantation embryo, and beyond. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Jun; 74(11): 1957-1967. doi: 10.1007/s00018-016-2447-z. Epub 2017 Jan 3.
5. Fonseca SAS, Costas RM, Pereira LV. Searching for naive human pluripotent stem cells. *World J Stem Cells*. 2015 Apr 26; 7(3): 649-656.
6. Alexandrova S, Kalkan T, Humphreys P, Riddell A, Scognamiglio R, Trumpp A, Nichols J. Selection and dynamics of embryonic stem cell integration into early mouse embryos. *Development*. 2015; 143: 24-34. doi:10.1242/dev.124602
7. Koyama S, Fukuda K, Watanabe S, Matsushita A, Tsuchiya H, Fujinami N et al. CYP2C76 deficiency is embryonic lethal in cynomolgus macaques: The potential role of CYP2C76 in early embryogenesis. *Drug Metab Pharmacokin*. 2017 Feb; 32(1): 112-115. doi: 10.1016/j.dmpk.2016.10.411. Epub 2016 Oct 27.
8. Gao Y, Liu X, Tang B, Li C, Kou Z, Li L et al. Protein Expression Landscape of Mouse Embryos during Pre-implantation Development. *Cell Rep*. 2017 Dec 26; 21(13): 3957-3969. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.111.
9. Morris SA. Human embryos cultured in vitro to 14 days. *Open Biol*. 2017 Jan; 7(1). pii: 170003. doi: 10.1098/rsob.170003.
10. Hashimoto S, Morimoto N, Yamanaka M, Matsumoto H, Yamochi T, Goto H et al. Quantitative and qualitative changes of mitochondria in human preimplantation embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2017 May; 34(5): 573-580. doi: 10.1007/s10815-017-0886-6. Epub 2017 Feb 11.
11. Lynette Scott, Ruben Alvero, Mark Leondires. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Human Reproduction*. 2000; 15 (11): 2394-2403.
12. Ottolini CS, Kitchen J, Xanthopoulos L, Gordon T, Summers MC, Handyside AH. Tripolar mitosis and partitioning of the genome arrests human preimplantation development in vitro. *Sci Rep*. 2017 Aug 29; 7(1): 9744. doi: 10.1038/s41598-017-09693-1.
13. Farfalli VI, Magli MC, Ferraretti AP, Gianaroli L. Role of aneuploidy on embryo implantation. *Gynecol Obstet Invest*. 2007; 64(3): 161-165.
14. Renfree MB, Fenelon JC. The enigma of embryonic diapause. *Development*. 2017 Sep 15; 144(18): 3199-3210. doi: 10.1242/dev.148213.
15. Otsuki J, Iwasaki T, Tsuji Y, Katada Y, Sato H, Tsutsumi Y et al. Potential of zygotes to produce live births can be identified by the size of the male and female pronuclei just before their membranes break down. *Reprod Med Biol*. 2017 Apr 12; 16(2): 200-205. doi: 10.1002/rmb2.12032.
16. Holte TO, Norderhaug IN. In Vitro Maturation of Oocytes within Assisted Reproduction [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2007 Jun.

17. Santiquet NW, Greene AF, Becker J, Barfield JP, Schoolcraft WB, Krisher RL. A pre-in vitro maturation medium containing cumulus oocyte complex ligand-receptor signaling molecules maintains meiotic arrest, supports the cumulus oocyte complex and improves oocyte developmental competence. *Mol Hum Reprod.* 2017 Sep 1; 23(9): 594-606. doi: 10.1093/molehr/gax032.
18. Babariya D, Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Wells D. The incidence and origin of segmental aneuploidy in human oocytes and preimplantation embryos. *Hum Reprod.* 2017 Dec 1; 32(12): 2549-2560. doi: 10.1093/humrep/dex324.
19. Alhelou Y, Mat Adenan NA, Ali J. Embryo culture conditions are significantly improved during uninterrupted incubation: A randomized controlled trial. *Reprod Biol.* 2017 Dec 23. pii: S1642-431X(17)30114-6. doi: 10.1016/j.repbio.2017.12.003. [Epub ahead of print]
20. Yokoo M, Mori M. Near-infrared laser irradiation improves the development of mouse pre-implantation embryos. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 May 27; 487(2): 415-418. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.04.076. Epub 2017 Apr 15.
21. Xiangjin Kang, Wenjin He, Yuling Huang, Qian Yu, Yaoyong Chen, Xingcheng Gao et al. Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* May 2016; Volume 33, Issue 5: 581-588.
22. Gleicher N, Orvieto R. Is the hypothesis of preimplantation genetic screening (PGS) still supportable? A review. *J Ovarian Res.* 2017 Mar 27; 10(1): 21. doi: 10.1186/s13048-017-0318-3.
23. Alvarez Sedo C, Bilinski M, Lorenzi D, Uriondo H, Noblia F, Longobucco V et al. Effect of sperm DNA fragmentation on embryo development: clinical and biological aspects. *JBRA Assist Reprod.* 2017 Dec 1; 21(4): 343-350. doi: 10.5935/1518-0557.20170061.
24. Hu K, Yu Y. Metabolite availability as a window to view the early embryo microenvironment in vivo. *Mol Reprod Dev.* 2017 Oct; 84(10): 1027-1038. doi: 10.1002/mrd.22868. Epub 2017 Aug 17.
25. Zhao L, Sun LF, Zheng XL, Liu JF, Zheng R, Zhang H. Study on the spatial expression of trophoblast cells in human embryonic prenatal blastocysts. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017 Dec 18; 49(6): 965-973.
26. Feng Y, Ma X, Deng L, Yao B, Xiong Y, Wu Y et al. Role of selectins and their ligands in human implantation stage. *Glycobiology.* 2017 May 1; 27(5): 385-391. doi: 10.1093/glycob/cwx009.
27. Liu L, Cai J, Li P, Jiang X, Ren J. Clinical outcome of cycles with oocyte degeneration after intracytoplasmic sperm injection. *Syst Biol Reprod Med.* 2017 Apr; 63(2): 113-119. doi: 10.1080/19396368.2016.1272648. Epub 2017 Feb 2.
28. Beroukhi R et al. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature.* 2010;463:899-905. [PMC free article] [PubMed].
29. Baudis M. Genomic imbalances in 5918 malignant epithelial tumors: an explorative meta-analysis of chromosomal CGH data. *Bmc Cancer.* 2007; 7. [PMC free article] [PubMed].
30. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature.* 2009; 458: 719-724. [PMC free article] [PubMed].
31. Kim TM et al. Functional genomic analysis of chromosomal aberrations in a compendium of 8000 cancer genomes. *Genome Research.* 2013; 23: 217-227. [PMC free article] [PubMed].
32. Puig PE, Guilly MN, Bouchot A, Droin N, Cathelin D, Bouyer F et al. Tumor cells can escape DNA-damaging cisplatin through DNA end ore duplication and reversible polyploidy. *Cell Biol Int.* 2008; 32: 1031-1043. [PubMed].
33. Leikam C, Hufnagel AL, Otto C, Murphy DJ, Muhling B, Kneitz S et al. In vitro evidence for senescent multinucleated melanocytes as a source for tumor-initiating cells. *Cell Death Dis.* 2015; 6: e1711. [PMC free article] [PubMed].
34. Zhang S, Mercado-Urbe I, Sood A, Bast RC, Liu J. Coevolution of neoplastic epithelial cells and multilineage stroma via polyploid giant cells during immortalization and transformation of mullerian epithelial cells. *Genes Cancer.* 2016; 7: 60-72. [PMC free article] [PubMed].
35. Davoli T, de Lange T. Telomere-driven tetraploidization occurs in human cells undergoing crisis and promotes transformation of mouse cells. *Cancer Cell.* 2012; 21: 765-776. [PMC free article] [PubMed].
36. Wang Q, Wu PC, Dong DZ, Ivanova I, Chu E, Zeliadt S et al. Polyploidy road to therapy-induced cellular senescence and escape. *Int J Cancer.* 2013; 132: 1505-1515. [PubMed].
37. Mosieniak G, Sliwiska MA, Alster O, Strzeszewska A, Sunderland P, Piechota M et al. Polyploidy formation in doxorubicin-treated cancer cells can favor escape from senescence. *Neoplasia.* 2015; 17: 882-893. [PMC free article] [PubMed].
38. Chakradeo S, Elmore LW, Gewirtz DA. Is senescence reversible? *Curr Drug Targets.* 2015; 17: 460-466. [PubMed].
39. Zhang S, Mercado-Urbe I, Liu J. Generation of erythroid cells from fibroblasts and cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* 2013; 333: 205-212. [PMC free article] [PubMed].
40. Zhang S, Mercado-Urbe I, Liu J. Tumor stroma and differentiated cancer cells can be originated directly from polyploid giant cancer cells induced by paclitaxel. *Int J Cancer.* 2013; 134: 508-518. [PMC free article] [PubMed].
41. Lopez-Sanchez LM, Jimenez C, Valverde A, Hernandez V, Penarando J, Martinez A et al. CoCl₂, a mimic of hypoxia, induces formation of polyploid giant cells with stem characteristics in colon cancer. *PLoS One.* 2014; 9: e99143. [PMC free article] [PubMed].
42. Braune EB, Tsoi YL, Phoon YP, Landor S, Silva Cascales H, Ramskold D et al. Loss of CSL unlocks a hypoxic response and enhanced tumor growth potential in breast cancer cells. *Stem Cell Rep.* 2016; 6: 643-651. [PMC free article] [PubMed].
43. Niu N, Zhang J, Zhang N, Mercado-Urbe I, Tao F, Han Z et al. Linking genomic reorganization to tumor initiation via the giant cell cycle. *Oncogenesis.* 2016; 5: e281. [PMC free article] [PubMed].
44. Tsuji Y, Otsuki J, Iwasaki T, Furuhashi K, Matsumoto Y, Kokeguchi S, Shiotani M. Retrospective comparative study of the factors affecting birthweights in frozen-thawed embryo transfer, compared to fresh embryo transfer. *Reprod Med Biol.* 2017 Jun 28; 16(3): 283-289. doi: 10.1002/rmb2.12038. eCollection 2017 Jul.



Статья поступила в редакцию 2.03.2018 г.

Шишкова Ю.Н., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Казакова Л.М.
*Кемеровский государственный медицинский университет,
 г. Кемерово, Россия*

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ожирение и метаболический синдром влияют на функциональное состояние систем организма, приводят к прогрессирующему повреждению почек и являются факторами развития хронической болезни почек. Формирование поражения почек при ожирении связано с нарушением продукции адипокинов, активацией ренин-ангиотензиновой системы, хро-