

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

## 10 / 2015

■ Башмакова Н.В., Цывьян П.Б.  
Современные вспомогательные  
репродуктивные технологии и  
программирование здоровья  
ребенка и взрослого человека

■ Приходько А.М., Баев О.Р.,  
Луньков С.С., Еремина О.В.,  
Гус А.И. Эхографическая  
характеристика матки в раннем  
и отдаленном периоде после  
абдоминального родоразрешения

■ Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г.,  
Сашенков С.Л. Эритропоэтин  
сыворотки крови и его  
плацентарная экспрессия  
при беременности,  
осложнившейся преэклампсией

---

Scientifically-practical magazine **AND**  
**OBSTETRICS**  
**GYNECOLOGY**

■ Bashmakova N.V., Tsyvyan P.B.  
Current assisted reproductive  
technologies and child and adult  
health programming

■ Prikhodko A.M., Baev O.R.,  
Lunkov S.S., Eremina O.V., Gus A.I.  
Echographic characteristics of the  
uterus in the early and late period  
after abdominal delivery

■ Medvedev B.I., Syundyukova E.G.,  
Sashenkov S.L. Serum erythropoietin  
and its placental expression in  
preeclampsia-complicated pregnancy





© Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян, 2015

Н.В. БАШМАКОВА<sup>1,2</sup>, П.Б. ЦЫВЬЯН<sup>1,2,3</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПРОГРАММИРОВАНИЕ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА И ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup>ФГБУ Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России, Екатеринбург

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург

<sup>3</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

*Периконцепционный период в развитии человека определен как весьма узкое по времени окно, охватывающее прекоцепционный период и период от зачатия до имплантации эмбриона, в течение которого воздействия на мать и оплодотворенную яйцеклетку способны влиять на последующий рост и физиологические характеристики потомства. Исследования на человеке и животных моделях показали, что условия культивирования эмбриона in vitro, воздействие на гаметы и эмбрион могут существенно влиять на состояние здоровья индивидуума в последующей жизни. Эпигенетические воздействия на ДНК и процессы организации хроматина являются наиболее вероятными механизмами реализации влияния факторов внешней среды и вспомогательных репродуктивных технологий на последующее развитие и фенотип. Обсуждаются долгосрочные эффекты модификации периимплантационных условий развития на последующее здоровье потомства.*

**Ключевые слова:** технологии ВРТ, эпигенетические воздействия, питание матери, внутриутробное программирование заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Башмакова Н.В., Цывьян П.Б. Современные вспомогательные репродуктивные технологии и программирование здоровья ребенка и взрослого человека. *Акушерство и гинекология*. 2015; 10: 35-40.

Работа поддержана Грантом РФФИ-Урал № 13-04-96080.

N.V. BASHMAKOVA<sup>1,2</sup>, P.B. TSYVYAN<sup>1,2,3</sup>

## CURRENT ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND CHILD AND ADULT HEALTH PROGRAMMING

<sup>1</sup>Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg 620319, Repina str. 1, Russia

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg 620319, Repina str. 3, Russia

<sup>3</sup>Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg 620040, Pervomaiskaya str. 30, Russia

*The periconceptual period in human development is defined as a highly narrow window of time, which covers the preconceptional period and the period of conception to embryo implantation, during which actions on the mother and impregnated ovum are able to affect the further growth and physiological characteristics of progeny. Investigations using human and animal models have shown that in vitro embryo culturing conditions and actions on gametes and embryos may considerably influence an individual's health in further life. Epigenetic DNA exposures and chromatin organization processes are the most likely mechanisms for the influence of environmental factors and assisted reproductive technologies on further development and phenotype. The long-term effects of modifying periimplantation development conditions on the progeny's further health are discussed.*

**Key words:** assisted reproductive technologies, epigenetic exposures, maternal nutrition, intrauterine programming of diseases.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Bashmakova N.V., Tsyvyan P.B. Current assisted reproductive technologies and child and adult health programming. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015; (10): 35-40. (in Russian)

This work was supported by Grant-Ural RFFI № 13-04-96080.

Ежегодно примерно у 70 миллионов супружеских пар в мире диагностируется бесплодие [1]. С момента первого успешного опыта рождения

ребенка, зачатого в пробирке, в 1978 г. вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) получили широкое распространение как в развитых,



так и в развивающихся странах. Одновременно с этим накапливается значительная информация, свидетельствующая о более негативных исходах беременностей, индуцированных при помощи ВРТ, по сравнению с таковыми при естественном оплодотворении. Результаты, полученные в ходе систематических исследований и мета-анализа данных, свидетельствуют об увеличении риска преждевременных родов, рождении детей с низким весом и синдромом задержки развития в группах беременных после ВРТ [1]. Несмотря на совершенствование методов экстракорпорального оплодотворения, до сих пор не ясно, на каком этапе беременности возникает этот риск, каков вклад перимплантационных факторов и насколько эти факторы влияют на здоровье ребенка и взрослого человека после рождения.

В настоящее время доказано, что риск возникновения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний определяется не только укладом жизни и генетической предрасположенностью, но может быть запрограммирован особенностями внутриутробного развития. Ретроспективные исследования, проведенные проф. Дэвидом Баркером и его коллегами (Англия) в 80-х годах прошлого века, показали каузальную связь между нарушением внутриутробного питания плода (суррогатным показателем которого является вес при рождении) и увеличением вероятности развития артериальной гипертензии, диабета 2-го типа в последующей жизни [2, 3]. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные затем во многих странах мира, подтвердили зависимость между субоптимальным ростом плода и увеличенным риском развития диабета 2-го типа, гипертензии, дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [4]. Важно подчеркнуть, что развитие кратковременных и долгосрочных эффектов (или, как впоследствии назван был этот процесс, программирование заболеваний) зависели от того, в какой момент развития беременности наступило нарушение питания плода и какова его природа.

В контексте изложенного большой материал для размышлений дало изучение последствий так называемой «голландской голодной зимы». Оказалось, что у женщины, голодавшей в первую половину беременности, родились дети с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [5, 6]. В то же время у матерей, которые застали начало голода во второй половине беременности, родились дети с низкой массой тела, склонные впоследствии к ожирению [6, 7].

В экспериментальных работах на животных было показано, что ограничение питания по содержанию белка в начале беременности коррелировало с меньшим весом плаценты и массой новорожденного, а подобное воздействие во второй половине беременности приводило к рождению потомства с уменьшенным количеством подкожно-жирового слоя [8]. На животных моделях было установлено, что ранние стадии развития беременности были особенно чувствительны к ограничению поступле-

ния белка с пищей [8]. Раннее ограничение питания овец приводило к изменениям функции сердечно-сосудистой системы, уровня циркулирующего кортизола у плодов и развитию гипертрофии сердечной мышцы у ягнят в последующей жизни [9, 10]. Более того, результаты экспериментов на мышцах показали, что ограничение поступления белка к матери имеет значение не только во время беременности. Если это ограничение начиналось в прекоцепционный период и продолжалось в течение беременности, то изменения сердечно-сосудистой системы (гипертензия) были еще более выражены [11]. В исследованиях на крысах было показано, что ограничение белка в диете, даже если оно имело место только в прекоцепционный период, уже было способно «программировать» гипертензию у взрослого потомства [12].

### Генетика и эпигенетика внутриутробного развития

В ходе международного проекта «Геном» было идентифицировано около 30 тысяч генов человека. Однако в ходе внутриутробного и постнатального развития экспрессируется только 6 тысяч генов. Остальные 24 тысячи представляют собой своеобразный генетический резерв, который может быть реализован при изменении условий существования организма во внутриутробный период и после рождения. То, какие гены и в какой последовательности могут быть экспрессированы, находится в значительной мере под контролем так называемых эпигенетических (дословно надгенетических) факторов. К числу этих факторов относятся уровень снабжения плода кислородом, потоки питательных веществ, физические и химические составляющие внутренней среды и окружения плода.

Эпигенетическое влияние на геном заключается в изменении специфической «упаковки» хроматина, что приводит к экспрессии, либо депрессии данного гена. Это означает, что эпигенетические факторы способны влиять на состояние специфических фрагментов ДНК без изменения нуклеотидной последовательности самой молекулы. Это свойство лежит в основе феномена, когда при наличии одного генотипа возможно получение разных фенотипов [13]. У млекопитающих такие модификации допустимы при метилировании сериновых остатков в гистоне [14]. Во время гаметогенеза и преимплантационного развития геном млекопитающих проходит интенсивную эпигенетическую реорганизацию для достижения оптимального состояния экспрессии различных генов, необходимого для дифференциации и синтеза белков, специфичных для разных тканей [15]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что факторы окружающей среды способны существенно влиять на эпигенетическое ремоделирование, имеющее место в ходе раннего эмбрионального периода, меняя состояние метилирования гистонов. Именно эти изменения модулируют экспрессию генов и, в конечном итоге, состояние здоровья потомства [16].



## Воздействия на гаметогенез

Гаметогенез млекопитающих — высокоорганизованный во времени процесс реализации определенных событий, проявляющийся в дифференциации и продуцировании высоко специализированных гаплоидных гамет. Однако, несмотря на центральную роль гаметогенеза в репродукции и развитии, механизмы, регулирующие этот процесс, до сих пор далеко не изучены. В экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* гаметы, как правило, оказываются в нефизиологических условиях, что само по себе может влиять на состояние потомства и существенно снижать возможности адекватной интерпретации результатов экспериментов.

Оогенез млекопитающих продемонстрировал свою чувствительность к условиям окружающей среды, таким образом, экспрессия генов оплодотворенной яйцеклетки и blastocисты может быть изменена [17]. В экспериментах на культуре ооцитов *in vitro* и в экспериментах с ограничением белка в рационе матери было продемонстрировано, что дифференциация, развитие и созревание яйцеклеток меняются [18, 19]. Это может иметь существенное влияние на состояние здоровья потомства. Подобная зависимость имеется не только у грызунов, но и у домашних животных (овец), что позволило скотоводам вывести эмпирическую зависимость между питанием матери до зачатия, в различные периоды беременности и массой тела новорожденных [20]. Также было показано влияние диеты на морфологию, объем и состав фолликулярной жидкости у овец [21].

Однако не всегда дефицит белка в пище является негативным фактором. Иногда эту роль играет избыток белка. Было показано, что превышение нормы содержания белка в пище и, соответственно, увеличение концентрации в крови мочевины приводит к увеличению содержания этого вещества в фолликулярной жидкости и замедлению развития blastocисты [22]. У мышей значительное уменьшение клеточной массы blastocисты было показано при кормлении самок, в течение нескольких недель до оплодотворения, диетой как обедненными по белку, так и обогащенными сверх нормы [23]. Одновременно с уменьшением количества клеток blastocисты сами клетки демонстрировали увеличение числа специфических маркеров метаболического стресса [24]. Преконцепционное усиление питания овец приводило к увеличению артериального давления у плодов, влияло на динамику роста плаценты и самого плода, а также увеличивало активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [25]. Кормление овец в прекоцепционный период диетой с уменьшенным содержанием витаминов группы В и метионина (веществами, необходимыми для функционирования цикла метилирования) способствовало рождению ягнят большего веса и с большим содержанием жира. У этих ягнят был изменен иммунный ответ, имелась инсулин-резистентность и артериальная гипертензия [20]. Эти же авторы отметили у новорожденных овец изменение процессов метилирования в клетках печени [20]. В большинстве описанных экспериментов модификация диеты происходила за несколько недель до зачатия. Однако выяснилось, что прекоцепционное влияние питания

может оказать воздействие на плод и новорожденного даже при таких коротких экспозициях, как 4 дня до зачатия [26].

Стремительное развитие ВРТ привело к тому, что все большее количество будущих матерей подвергается значительному прекоцепционному воздействию. Одним из таких является процедура индукции суперовуляции, являющаяся рутинным этапом процесса экстракорпорального оплодотворения. Для этого используются большие дозы гормонов, вызывающие одновременное созревание и овуляцию нескольких ооцитов. В экспериментах на мышах суперовуляция существенно влияла на процессы метилирования ДНК эмбриона и плода [26, 27]. Кроме того, этот эффект передавался через поколение и проявлялся в изменении процессов метилирования в сперматозоидах потомства [28]. Относительно сперматогенеза было также показано значительное влияние факторов внешней среды и прекоцепционных условий на качество спермы и процессы метилирования при созревании сперматозоидов [29]. В экспериментах на крысах было продемонстрировано, что дефицит витамина В<sub>12</sub> в рационе беременных приводил к рождению самцов с дефектом сперматогенеза и морфологическими изменениями яичек [30]. Кормление таких самцов после рождения пищей с нормальным содержанием витамина В<sub>12</sub> способствовало частичному восстановлению структуры яичек и качества сперматогенеза [31].

## Особенности преимплантационного развития эмбриона

Относительно короткое время от оплодотворения до имплантации содержит ряд важных событий. Они представлены первым делением (расщеплением), момент наступления которого является определенным индикатором правильного хода процесса развития, и активацией эмбрионального генома [24]. В это время (в стадию морулы) клеточная масса эмбриона становится более компактной и происходит формирование blastocисты. Эмбрион при этом состоит из двух клеточных популяций: наружной поляризованной трофобластодермы и внутреннего слоя, состоящего из плюрипотентных не поляризованных клеток. Из этих двух линий развиваются собственно плацента и плодовые клетки [24]. Процессы метилирования ДНК протекают по-разному в этих двух клеточных популяциях. Это становится важным поворотным пунктом в развитии эмбриона, и принадлежность этих клеток к двум линиям может быть предсказана по асимметрии модификации гистонов хроматина blastомеров в стадию расщепления [32].

Манипуляции с уровнем метилирования ДНК стволовых клеток мыши, полученных из линии blastocисты плодовых клеток, имеют далеко идущие последствия для дифференциации стволовых клеток [33]. В этой связи становление и организация определенной картины процесса метилирования на этапе раннего эмбрионального развития чрезвычайно важны. В ходе преимплантационного развития изменение метаболических условий, чувствительности к



стимулирующим воздействиям заменимых и незаменимых аминокислот, влияние ростовых факторов и изменения плотности рецепторов к ним происходит в строгой пространственно-временной последовательности [34]. Материнский организм обеспечивает создание определенной среды в полости маточных труб, которая соответствует требованиям этой последовательности. Собственно на этом этапе начинается процесс плодово-материнского взаимодействия, представляющего собой своеобразный диалог, где в роли сообщений выступают продукты метаболизма, ростовые факторы и ряд других биологически активных веществ.

### Влияние манипуляций с внутренней средой труб и матки

Манипуляции с культурой клеток и целыми эмбрионами *in vitro* широко распространены для лечения бесплодия у человека, сохранения и спасения исчезающих видов животных. Однако, несмотря на технические успехи в области этих подходов и разработке все более оптимальных сред для культивирования клеток, условия для эмбриона, достигаемые *in vitro*, все еще не полностью воспроизводят условия внутри материнского организма [35]. Эта оценка стала результатом измерения скорости деления клеток бластоцисты, определения массы клеток трофобластодермы и будущего плода, экспрессии генов эмбриона и его последующей выживаемости [35]. При отсутствии в среде альбумина, добавление в нее гранулоцит-макрофагального колоний-стимулирующего фактора (GM-CSF) может увеличить количество клеток бластоцисты и дальнейший рост клеточной массы [36]. Добавление GM-CSF в культуральную среду было способно предотвратить негативные последствия культивирования для роста плаценты и плода после переноса его в матку [37]. Как оказалось, эффект этот реализовался через увеличение площади плаценты и способности ее переносить нутриенты к плоду [37]. Несомненно, что изменение метаболической и сигнальной активности в ответ на вариации условий внешней среды как *in vitro*, так и *in vivo* должны сопровождаться соответствующими изменениями экспрессии генов. Сравнение эмбрионов крупного рогатого скота, культивируемых *in vitro*, с эмбрионами соответствующего возраста, находящимися в условиях *in vivo*, показало, что сам факт нахождения в культуральной среде влияет на широкий спектр генов, вовлеченных в контроль таких процессов, как транскрипция и трансляция, клеточный метаболизм, транспорт нутриентов, апоптоз, формирование межклеточных контактов [38]. Примечательно, что эти изменения наблюдались в определенной временной последовательности [39]. Оказалось, что уровень выживания эмбрионов после переноса в матку, зависел от среды, в которой они культивировались и от количества манипуляций, проведенных с ними в условиях *in vitro* [39]. Таким образом, в настоящее время накопилось достаточно фактов, позволяющих утверждать, что манипуляции с эмбрионом и изменения состава культуральной среды имеют далеко идущие последствия, простирающиеся не только на

предимплантационный период, но и на время развития плода в матке, здоровье после рождения и в последующей жизни [39]. На крупном рогатом скоте и овцах был обнаружен так называемый синдром «крупного потомства» [40]. Было показано, что культивирование эмбрионов в среде, напоминающей внутриматочную среду с высоким содержанием прогестерона и плазмы матери, приводило после переноса эмбриона в матку к рождению животных с большим, чем у интактных, весом. У таких новорожденных менялось отношение размеров внутренних органов к размерам тела и наблюдался более высокий уровень перинатальной смертности [40]. На мышах было показано, что сам факт нахождения эмбриона в культуральной среде без каких-либо манипуляций, а затем перенос его в матку приводил к рождению потомства с артериальной гипертензией [41]. У таких мышат была изменена также траектория роста и набора веса по сравнению с контролем [41]. У них же отмечены существенные изменения ключевых гомеостатических ферментов, участвующих в регуляции работы сердечно-сосудистой системы (ангиотензин-превращающего фермента) и метаболизма (печеночная фосфоэнол пируват карбоксилаза) [41]. Относительно недавно было показано, что эффекты культивирования эмбрионов могут распространяться даже на следующие поколения. При этом на мышах второго поколения наблюдалось изменение соотношения внутренних органов [42]. Есть предположение, что механизм этой «памяти» имеет эпигенетическую природу [42].

В экономически развитых странах мира 1–3% родов происходит после применения ВРТ [43], что сопровождается увеличением количества исследований, посвященных здоровью детей, рожденных в результате ВРТ. Одним из первых феноменов, с которым столкнулись исследователи, было увеличение процента преждевременных родов и низкий вес детей при рождении [44]. Зачастую это связывали с увеличением количества многоплодных беременностей, являющихся результатом переноса нескольких эмбрионов при искусственном оплодотворении [45]. Однако при более детальном изучении оказалось, что дети из одноплодных беременностей также имели более высокий риск преждевременного рождения и низкий вес [46]. У некоторых детей были обнаружены незначительные, но специфические изменения центральной нервной системы [47]. Ряд исследователей обнаружили связь между фактом искусственного оплодотворения и вероятностью развития детского церебрального паралича [47]. Дополнительно у детей от ВРТ в препубертатном периоде были обнаружены подъем систолического и диастолического давлений, увеличение концентрации глюкозы в крови, не зависящие от факторов ранней жизни и состояния здоровья родителей [47].

Было показано, что у детей от ВРТ имело место увеличение частоты некоторых синдромов, связанных с нарушением генного импринтинга. К таким видам патологии относились: синдром Беквит–Вайдемана, Ангельмана и синдром Силвер–Руссел [46]. Все эти синдромы связаны с нарушением метилирования генов.



## Заключение

Представленные в литературе данные свидетельствуют о том, что такие факторы, как питание матери, дисбаланс гормонов, культивирование эмбрионов *in vitro* и другие эффекты окружающей среды могут вызвать значительные последствия и влиять на качество гамет и развитие эмбриона при использовании методик ВРТ. Все это является очевидным и практическим отражением справедливости теории «внутриутробного» или, как правильнее назвать, «перинатального» программирования заболеваний и состояния здоровья.

Следует подчеркнуть, что программирование заболеваний в перинатальный период не является необратимым процессом. В настоящее время доказано существование так называемого «тысячедневного окна» возможностей репрограммирования [47]. Под этим термином понимают период внутриутробного развития и два первых года жизни ребенка. В течение этого времени можно путем лечебных и профилактических мероприятий воздействовать на процессы экспрессии генов и вернуть траекторию развития организма в нормальное русло. Однако это возможно только при условии понимания патогенеза процесса программирования. В этом смысле, значительную помощь при разработке профилактических и лечебных мероприятий может оказать знание так называемых маркеров внутриутробного программирования. Анализ литературы и наши собственные исследования позволили составить список известных на сегодняшний день маркеров [48–50]. К их числу относятся: изменение соотношения размеров внутренних органов к размерам тела (печень, почки), изменение специфических мест отложения жира, динамика биометрических показателей в первые пять лет жизни, изменение соотношения липопротеинов низкой и высокой плотности, аминокислотного спектра плазмы крови, наличие инсулин-резистентности, изменение вариабельности сердечного ритма и артериального давления в ответ на проведение ортостатических проб, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, эхокардиографические маркеры соединительнотканной дисплазии (пролапсы клапанов, дополнительные хорды), изменение активности ренин-ангиотензиновой системы. Дальнейшие исследования могут не только расширить список таких маркеров, но и разработать конкретные лечебно-профилактические мероприятия по улучшению здоровья будущего поколения.

## Литература/References

1. Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S., Maheshwary A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod. Update*, 2012; 18 (5): 485–503.
2. Barker D.J., Osmond C. Low birth weight and hypertension. *Br. Med. J.* 1988; 297 (1): 134–135.
3. Barker D.J., Osmond C., Golding J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 1989; 298(3): 564–567.
4. Eriksson J.G., Forsen T., Tuomilehto J. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Br. Med. J.* 2001; 322: 949–953.
5. Painter R.C., de Rooij S.R., Bossuyt P.M. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 67: 322–27.
6. Ravelli A.C., van der Meulen J.H., Osmond C. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 70: 811–816.
7. McMillen I.C., Robinson J.S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 571–633.
8. Moore V.M., Davies M.J. Diet during pregnancy, neonatal outcomes and later health. *Reprod. Fert. Dev.* 2005; 17: 341–348.
9. Cleal J.K., Poore K.R., Boullin J.P. Mismatched pre- and postnatal nutrition leads to cardiovascular dysfunction and altered renal function in adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104: 9529–9533.
10. Gluckman P.D., Hanson M.A., Beedle A.S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am. J. Hum. Biol.* 2007; 19: 1–19.
11. Watkins A.J., Ursell E., Panton R. Adaptive responses by mouse early embryos to maternal diet protect fetal growth but predispose to adult onset disease. *Biol. Reprod.* 2008; 78: 299–306.
12. Kwong W.Y., Wild A.E., Roberts P. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* 2009; 127: 4195–4202.
13. Bernal A.J., Jirtle R.L. Epigenomic disruption: the effect of early developmental exposures. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88: 938–944.
14. Kim J.K., Samaranyake M., Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009; 66: 596–612.
15. Santos F., Dean W. Epigenetic reprogramming during early development in mammals. *Reproduction* 2004; 127: 643–651.
16. Kwong W.Y., Miller D.J., Ursell E. Imprinted gene expression in the rat embryo-fetal axis is altered in response to periconceptual maternal low protein diet. *Reproduction* 2006; 132: 265–277.
17. Russell D.F., Baqir S., Bordignon J., Betts D.H. The impact of oocyte maturation media on early bovine embryonic development. *Mol. Reprod. Dev.* 2006; 73: 1255–1270.
18. Wakefield S.L., Lane M., Schulz S.J. Maternal supply of omega-3 polyunsaturated fatty acids alter mechanisms involved in oocyte and early embryo development in the mouse. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 294: E425–434.
19. Howie G.J., Sloboda D.M., Kamal T. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J. Physiol.* 2009; 587: 905–915.
20. Armstrong D.G., McEvoy T.G., Baxter G. Effect of dietary energy and protein on bovine follicular dynamics and embryo production *in vitro*: associations with the ovarian insulin-like growth factor system. *Biol. Reprod.* 2011; 64: 1624–1632.
21. Boland M.P., Lonergan P., O'Callaghan D. Effect of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology, and oocyte and embryo development. *Theriogenology* 2012; 55: 1323–1340.
22. McEvoy T.G., Robinson J.J., Aitken R.P. Dietary excesses of urea influence the viability and metabolism of preimplantation sheep embryos and may affect fetal growth among survivors. *Anim. Reprod. Sci.* 2007; 47: 71–90.
23. Mitchell M., Schulz S.L., Armstrong D.T. Metabolic and mitochondrial dysfunction in early mouse embryos following maternal dietary protein intervention. *Biol. Reprod.* 2009; 80: 622–630.
24. Edwards L.J., McMillen I.C. Periconceptual nutrition programs development of the cardiovascular system in the fetal sheep. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 283: R669–R679.

25. *McMillen I.C., MacLaughlin S.M., Muhlhauser B.S.* Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptual and foetal nutrition. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 102: 82–89.
26. *Fortier A.L., Lopes F.L., Darricarrere N.* Superovulation alters the expression of imprinted genes in the midgestation mouse placenta. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 1653–1665.
27. *Stouder C., Deutsch S., Paoloni-Giacobino A.* Superovulation in mice alters the methylation pattern of imprinted genes in the sperm of the offspring. *Reprod. Toxicol.* 2009; 28: 536–541.
28. *Polyzos A., Schmid T.E., Pina-Guzman B.* Differential sensitivity of male germ cells to mainstream and sidestream tobacco smoke in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 237: 298–305.
29. *Si W., Men H., Benson J.D., Critser J.K.* Osmotic characteristics and fertility of murine spermatozoa collected in different solutions. *Reproduction* 2009; 137: 215–223.
30. *Watanabe T., Ebara S., Kimura S.* Maternal vitamin B12 deficiency affects spermatogenesis at the embryonic and immature stages in rats. *Congenit. Anom.* 2007; 47: 9–15.
31. *Loneragan P., Khatir H., Piumi F.* Effect of time interval from insemination to first cleavage on the developmental characteristics, sex ratio and pregnancy rate after transfer of bovine embryos. *J. Reprod. Fertil.* 2009; 117: 159–167.
32. *Thurston A., Lucas E.S., Allegrucci C.* Region-specific DNA methylation in the preimplantation embryo as a target for genomic plasticity. *Theriogenology* 2007; 68: S98–S106.
33. *Ng R.K., Dean W., Dawson C.* Epigenetic restriction of embryonic cell lineage fate by methylation of Elf5. *Nat. Cell. Biol.* 2008; 10: 1280–1290.
34. *Gardner D.K., Lane M., Stevens J.* Noninvasive assessment of human embryo nutrient consumption as a measure of developmental potential. *Fertil. Steril.* 2011; 76: 1175–1180.
35. *Fernandez-Gonzalez R., Moreira P., Bilbao A.* Longterm effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development, and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 5880–5885.
36. *Karagenc L., Lane M., Gardner D.K.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates mouse blastocyst inner cell mass development only when media lack human serum albumin. *Reprod. Biomed. Online* 2005; 10: 511–518.
37. *Sjoblom C., Roberts C.T., Wikland M.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor alleviates adverse consequences of embryo culture on fetal growth trajectory and placental morphogenesis. *Endocrinology* 2005; 146: 2142–2153.
38. *Rizos D., Gutierrez-Adan A., Perez-Garnelo S.* Bovine embryo culture in the presence or absence of serum: implications for blastocyst development, cryotolerance, and messenger RNA expression. *Biol. Reprod.* 2006; 68: 236–243.
39. *Mansouri-Attia N., Sandra O., Aubert J.* Endometrium as an early site of in vitro embryo manipulation technologies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 5687–5692.
40. *Wells D.N., Misica P.M., Tervit H.R.* Production of cloned calves following nuclear transfer with cultured adult mural granulosa cells. *Biol. Reprod.* 2009; 60: 996–1005.
41. *Watkins A.J., Platt D., Papenbrock T.* Mouse embryo culture induces changes in postnatal phenotype including raised systolic blood pressure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 5449–5454.
42. *Mahsoudi B., Li A., O'Neill C.* Assessment of the long-term and transgenerational consequences of perturbing preimplantation embryo development in mice. *Biol. Reprod.* 2007; 77: 889–896.
43. *Manipalviratn S., DeCherney A., Segars J.* Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 305–315.
44. *Fauser B.C., Devroey P., Macklon N.S.* Multiple birth resulting from ovulation stimulation for subfertility treatment. *Lancet.* 2005; 365: 1807–1816.
45. *Steel A.J., Sutcliffe A.* Long-term health implications for children conceived by IVF/ICSI. *Hum. Fertil* 2009; 12: 21–27.
46. *Helmerhorst F.M., Perquin D.A.* Perinatal outcome of singletons and twinning after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 111: 261–262.
47. *Koletzko B., Brands B., Chourdakis M.* The power of programming and early nutrition project: opportunities for health promotion by nutrition during the first thousand days of life and beyond. *Ann. Nutr. Metab.* 2008; 54: 187–196.
48. *Ковтун О.П., Цывьян П.Б.* Внутриутробное программирование артериальной гипертонии у детей и взрослых. Успехи физиологических наук. 2008; 68–75. [Kovtun O.P., Tsyvian P.B. Intrauterine programming of arterial hypertension of adults and children. *Uspehi physiologicheskikh nauk/Successes Physiological Sciences.* 2008; 1:68–75. (in Russian)]
49. *Tsyvian P.B., Kovtun O.P., Kovalev V.V.* Left ventricular isovolumic contraction time in human embryo: relationship with cardiac afterload in pre- and postnatal hypertension. *J. Developmental Origins of Health and Disease* 2011; 2: Suppl.1, P11–271.
50. *Ковтун О.П., Цывьян П.Б.* Перинатальное программирование артериальной гипертонии у ребенка. Вестник РАМН 2013; 6: 3–5. [Kovtun O.P., Tsyvian P.B. Perinatal programming of arterial hypertension in children. *Vestnik RAMN/ RAMN herald.* 2013; 6: 3–5. (in Russian)].

Поступила 08.04

Принята в печать 17.04

Received 08.04

Accepted 17.04

**Сведения об авторах:**

*Башмаков Надежда Васильевна*, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России. Адрес: 620319, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. Телефон: 8 (343) 371-87-68. E-mail: dr@niiommm.ru

*Цывьян Павел Борисович*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО УГМУ; в.н.с. ФГБУ Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России; с.н.с. Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН. Адрес: 620319, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. Телефон: 8 (343) 214-86-79, 8 (922) 201-23-04. E-mail: pavel.tsyvian@gmail.com

**About the authors:**

*Bashmakova Nadezhda*, MD, ScD, Professor, Director of Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of Russia. 620319, Russia, Yekaterinburg, Repina str. 1. Tel.: +73433718768. E-mail: diromm@mail.ru

*Tsyvian Pavel*, MD, ScD, Professor, Head of Normal Physiology Department, Ural State Medical University; leading researcher of Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of Russia; senior researcher of Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences. 620319, Russia, Yekaterinburg, Repina str. 3. Tel.: +73432148679. E-mail: pavel.tsyvian@gmail.com