

Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников

Л.А. Марченко[✉], Р.И. Машаева, Г.Е. Чернуха

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]l.a.marchenko@yandex.ru

Аннотация

Яичник – уникальная структура женского организма, в которой одновременно представлены различные морфогистологические единицы – от примордиальных до доминантных фолликулов. В последние десятилетия внимание ученых направлено на изучение механизмов фолликулогенеза на гонадотропин-зависимой стадии. В то время как более сложные и продолжительные процессы, определяющие судьбу фолликула, происходят от момента их рекрутирования до пренатальной стадии зрелости (около 290 дней), до доминантной зрелости проходит еще 60 дней. В настоящее время доказано, что внутри фолликула устанавливается межклеточная коммуникация, предполагающая двунаправленный обмен информацией между ооцитом и его «компаньонами» – гранулезными и тека-клетками посредством ауто- и паракринных взаимодействий с помощью различных генов, факторов роста и цитокинов. Цель обзора – изучить интрафолликулярные факторы, контролируемые ранние этапы фолликулогенеза, и их нарушения, которые в конечном счете могут привести к развитию преждевременной недостаточности яичников.

Ключевые слова: фолликулогенез, преждевременная недостаточность яичников, ооцит, яичник, яйцеклетка.

Для цитирования: Марченко Л.А., Машаева Р.И., Чернуха Г.Е. Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников. Гинекология. 2020; 22 (5): 57–60. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200440

Review

Current views on the molecular mechanisms of the initial stages of folliculogenesis

Larisa A. Marchenko[✉], Roza I. Mashaeva, Galina E. Chernukha

Kulakov National Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

[✉]l.a.marchenko@yandex.ru

Abstract

The ovary is a unique structure of the female body, which simultaneously presents various morphohistological units—from primordial to dominant follicles. Over the past decades, scientists have focused on studying the mechanisms of folliculogenesis at the gonadotropin-dependent stage. While more complex and lengthy processes that determine the fate of the follicle occur from the moment of their recruitment to the prenatral stage of maturity (about 290 days), another 60 days pass before the dominant maturity. Currently, it has been proved that intercellular communication is established within the follicle, which involves a bidirectional exchange of information between the oocyte and its “companions” – granulosa and Theca cells through auto-and paracrine interactions using various genes, growth factors and cytokines. The purpose of this review was to study intrafollicular factors that control the early stages of folliculogenesis and other disorders that may ultimately lead to the development of premature ovarian failure.

Key words: premature ovarian failure, folliculogenesis, premature ovarian failure, oocyte, ovary, ovum.

For citation: Marchenko L.A., Mashaeva R.I., Chernukha G.E. Current views on the molecular mechanisms of the initial stages of folliculogenesis. Gynecology. 2020; 22 (5): 57–60. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200440

Пул примордиальных фолликулов лоцируется в толще коркового слоя яичника, в то время как антральные фолликулы чаще встречаются в менее жесткой мозговой области [1–4]. Процесс выхода примордиальных фолликулов из тотального овариального резерва (ТОР) начинается с 20-й недели внутриутробного развития и продолжается вплоть до менопаузы. Число примордиальных фолликулов, входящих в растущий пул, напрямую зависит от его первоначального объема и хронологического возраста женщины. Согласно математической модели оценки овариального резерва W. Wallace и соавт., у женщин со своевременным наступлением менопаузы (49,6 года) из ТОР ежедневно выходит в среднем 29–30 фолликулов, при преждевременном старении яичников этот показатель не превышает трех фолликулов, у женщин с поздней менопаузой (после 60 лет) пул покидают ежедневно 250 фолликулов. С возрастом число рекрутируемых примордиальных фолликулов при своевременном выключении функции яичников снижается и к 35 годам достигает 17 фолликулов в сутки. К 44–45 годам эта величина достигает трех фолликулов [5, 6].

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – симптомокомплекс, формирующийся в возрасте до 40 лет, ассоциированный с вторичной гипергонадотропной аме-

нореей на фоне низких уровней антимюллера гормона, ингибина В, эстрогенов и тестостерона [6–8].

Для более глубокого понимания вышеизложенного патогенеза ПНЯ необходимо с учетом новых молекулярно-генетических воззрений рассмотреть основные этапы оо- и фолликулогенеза [9]. Первичные половые клетки обособляются от соматических на ранних этапах эмбриогенеза. Этот процесс необратим, при этом половые клетки тотипотентны. У 14–15-дневного эмбриона первичные половые клетки образуются из эпибласта (вне области формирования гонад). В дальнейшем они мигрируют к зачаткам гонад (половым валикам), формирующимся из мезотелия на вентральной стороне мезонефроса (примитивной почки), и продолжают при этом активно пролиферировать путем митотического деления, формируя запас гамет в яичниках [10]. Для этого этапа развития характерна неполная цитотомия овогоний во время митоза, в результате чего в гонаде создается «гнездо половых клеток», существующее продолжительное время [3, 8]. «Гнездо половых клеток» является важной стадией формирования зародышевых линий овогоний [11]. Разрушение «гнезда» зародышевых клеток непосредственно предшествует формированию первичного фолликула и является основным

фактором, влияющим на первоначальный размер резерва яичника [12].

Возможно, существует механизм «контроля качества», с помощью которого дефектные ядра теряются и здоровые ооциты формируют примордиальные фолликулы [13, 14]. Внутриклеточные рецепторы – неполярные молекулы липофильных гормонов (ретиноевая кислота), продуцирующиеся в мезонефросе, расположенном рядом с незрелыми яичниками, заставляют все первичные зародышевые клетки вступать в процесс мейоза, где они останавливаются на стадии диплоциты I фазы [15].

В настоящее время выявлен ген-кандидат развития ПНЯ (*LANOS3*), осуществляющий миграцию и пролиферацию первичных половых клеток (оогоний), формирующий к 20-й неделе внутриутробного развития семимиллионный пул примордиальных фолликулов. Гены *PGRMC1* и *FMR1* способствуют массивному процессу апоптоза в период с 20 по 40-ю неделю внутриутробного развития [16, 17].

Фолликулогенез

Фолликулогенез следует рассматривать как последовательный процесс клеточной пролиферации и дифференцировки для формирования более высоких уровней организации клеток с параллельно развивающейся физиологической атрезией фолликулов. Он состоит из нескольких фаз:

- 1) преантральная фаза, включающая стадию рекрутирования примордиальных фолликулов, формирование первичного и вторичного фолликулов;
- 2) отбор и рост антральных фолликулов (селекция от малого до преовуляторного фолликула);
- 3) созревание преовуляторных фолликулов и овуляция [18, 19].

Механизм рекрутирования фолликулов

Пусковой фактор, активирующий фолликулогенез, не известен, на эту роль претендуют представители семейства трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) – фактор дифференцировки роста-9 (*GDF-9*) и костный морфогенетический белок (*BMP15*). Процесс рекрутинга блокируется геном *Foxo3a*, при его экспериментальной инактивации происходит преждевременная активация примордиальных фолликулов с последующей их быстрой атрезией, приводящей к истощению примордиального пула с исходом в ПНЯ [20].

Гистологически примордиальный фолликул содержит незрелый ооцит ($d=20-25$ мкм), находящийся на стадии профазы I мейоза, окруженный слоем уплощенных прегранулезных клеток, тесно соединенных с ооцитом и базальной мембраной. Примордиальные фолликулы находятся в микросреде, исключаяющей контакт с большинством других клеток и кровеносными сосудами [21].

Экспериментально доказано, что примордиальные фолликулы, входящие в состав TOP, могут выбрать один из трех сценариев:

- 1) погибнуть в «спящем» режиме (мутация в генах *PI3K*, *PDK1*, *mTOR*, *rpS6*);
- 2) остаться в состоянии покоя и выжить в течение десятилетий жизни женщины в «спящем» режиме, вплоть до менопаузы (за счет супрессоров фолликулярной активации *PTEN*, *TSC1*, *TSC2*, *Foxo3a*, *p27Kip1*, *P27*, *AMH* и генов поддержания выживания примордиальных фолликулов *PDK1* и *rpS6*);
- 3) вступить в процесс рекрутирования с последующей атрезией основного пула растущих фолликулов (гены *PI3K*, *PDK1*, *mTOR*, *rpS6*, поддерживающие выживание примордиальных фолликулов) [22].

Ключевым событием трансформации примордиальных фолликулов в первичные является преобразование плоских клеток прегранулезы в кубические, что способствует быстрому росту яйцеклетки (до 80 мкм). В первичном фолликуле секретруется слизеподобный субстрат, содержащий гликопротеид – *zona pellucida*, отделяющий его от гранулезных клеток [23].

Антимюллеров гормон продуцируется кубическими гранулезными клетками, ингибируя их активацию [24]. Счита-

ется, что первичные фолликулы не обладают рецепторами к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), однако они реагируют на аналоги циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) путем увеличения экспрессии рекомбинантного ФСГ и ароматазы [25]. Первичные фолликулы также продуцируют белок *RSPO2*, который стимулирует их переход во вторичные через сигнальный путь *Wnt* [26].

Процесс активации фолликула регулируется ооцит-специфическими транскрипционными факторами (*FIGLA*, *NOBOX*, *LHX8*, *SOHLH 1/2*, *FOXL2*) [27], а также прегранулезными клетками, которые выделяют факторы роста и цитокины. Они не только играют ключевую роль на стадии начального формирования примордиальных фолликулов, но и ускоряют постнатальную потерю ооцитов и блокируют процесс рекрутирования фолликулов [28]. Быстрый рост ооцита связан с реактивацией генома ооцита. В период роста ооцит становится транскрипционно активным, так как он должен вырабатывать достаточное количество белков и транскриптов матричной (информационной) РНК (мРНК) [29].

Доказано, что рекрутирование или активация (переход от стадии покоя до стадии роста) примордиальных фолликулов происходит за счет сигнального пути *PI3K-Akt-Foxo3*. Одновременно с этим активация примордиальных фолликулов сопровождается увеличением числа кубических клеток гранулезы на начальной стадии в ответ на ооцит-продуцирующие факторы роста фибробластов (*FGF2*) и ингибирующий лейкоцитарный фактор (*LIF*) [28]. Активированный ооцит инициирует выделение ТФР- β . Одновременное действие белков семейства ТФР- β , *GDF-9* и *BMP15* способствует в дальнейшем пролиферации клеток гранулезы и взаимодействию ооцитов и кумулюсных клеток [25].

Набор пула преантральных и антральных фолликулов начинается с периода полового созревания с появления суточных выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона – гонадолиберина (с возраста включения функционирования гипоталамо-гипофизарной яичниковой оси). В результате этого устанавливается циклическая секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ на фоне достижения определенного уровня кровотока в яичниках [30].

В преантральном фолликуле происходит дальнейшая пролиферация гранулезных клеток, приобретающих многослойность, внутри от базальной мембраны формируются клетки тека интерна (*theca interna*), кнаружи – тека экстерна (*theca externa*), соприкасающиеся со стромой. Тека-клетки секретируют *BMP7* для поддержания жизнеспособности гранулезных клеток, а ооцит секретирует ростовые факторы *BMP15*, *GDF-9*, которые регулируют рост преантрального фолликула. Тека интерна содержит большое количество митохондрий с трубчатыми кристами, гладкую эндоплазматическую сеть, а также многочисленные липидные везикулы, в которых осуществляется продукция андрогенов из холестерина. Тека экстерна представлена фибробластами, гладкомышечными клетками и макрофагами [25].

В фолликуле, достигшем антральной стадии, также формируется сосудистая сеть, не соприкасающаяся с базальной мембраной. Экспериментально доказано, что рост вторичного фолликула управляется путем паракринной регуляции за счет *CNP* (натрийуретического пептида С типа) и *R-спондина-2*. *Kit*-лиганд (*KL*), продукт гранулезных клеток фолликула, играет ключевую роль в качестве первичного звена между ростом ооцитов и пролиферацией клеток гранулезы [31]. Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1, соматомедин С) – пептид, структурно и функционально похожий на инсулин, оказывает биологический эффект, подобно гормону роста, участвуя в пролиферации базальных клеток гранулезы [32].

В большинстве исследований доказано, что преантральная стадия роста фолликулов гонадотропин-независима, ИФР-1 индуцирует экспрессию рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR) в зернистых клетках ауто- и паракринным путем, повышая гонадотропинчувствительность [33], а обработка преантральных фолликулов гонадотропинами (ФСГ и ЛГ) способствует их росту до антраль-

ной стадии [34, 35]. В отличие от примордиальных, преантральные фолликулы на начальной стадии обладают FSHR и по мере роста становятся все более гонадотропин-чувствительными.

Антральный фолликул

Зрелый антральный фолликул легко обнаруживается при ультразвуковом исследовании, когда его диаметр достигает 0,3–0,5 см. Максимальный диаметр антрального фолликула – 1 см [35].

В антральном фолликуле представлены два типа гранулезных клеток: муральные, расположенные на стенке фолликула, и кумулозные, окружающие ооцит и находящиеся с ним в тесном метаболическом контакте. На этих подтипах клеток обнаруживаются рецепторы к ФСГ, при этом ооцит продолжает продуцировать ростовой фактор *BMP15* [25]. Когда общая численность клеток гранулезы достигает примерно 2000 (что доказано на мышинных моделях), антральная полость заполняется фолликулярной жидкостью, представляющей собой плазменный экссудат, продуцируемый гранулезными клетками и ооцитом. В фолликулярной жидкости синтезируются факторы роста и цитокины: интерлейкин-6, 8, 12, *BMP2*, АРЕГ (амфирегулин) и *GDF-9*, внутри которых концентрация эстрадиола выше, чем в плазме [36]. На тека-клетках антрального фолликула, окружающих капиллярную сеть, присутствуют рецепторы к ЛГ и инсулину [37].

На этой стадии развития яйцеклетка блокирует процесс преждевременной лютеинизации фолликула, обеспечивая в дальнейшем многоступенчатый процесс выхода ооцита из фолликула – овуляцию. Взаимодействие между фолликулами и гипоталамо-гипофизарной яичниковой осью становится важнейшим событием на антральной стадии фолликулогенеза.

На этой стадии роста фолликулов холестерин связывается с липопротеиновыми рецепторами или синтезируется *de novo*, и затем транспортируется в митохондрии для осуществления дальнейших этапов биосинтеза гормонов. Процесс переноса холестерина в митохондрии является важным этапом регуляции секреции стероидных гормонов с участием белка острого стероидогенного ответа StAR (Stocco steroidogenic acute regulatory protein) [38–41]. При необходимости повышенного синтеза половых гормонов к транспортной функции StAR подключается белок TSP0, что свидетельствует об их синергизме [42]. В дальнейшем холестерин превращается в прегненолон и диффундирует в эндоплазматический ретикулум, трансформируясь в прогестерон под действием 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы или в дегидроэпиандростерон-сульфат, благодаря продукции ферментов 17 α -гидроксилазой, 17, 20-десмолазой. Эти же ферменты катализируют дегидроэпиандростерон-сульфат и прогестерон в андростендион. В тека-клетках андростендион с помощью 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы превращается в тестостерон. В клетках гранулезы андростендион под действием ароматазы превращается в эстрон, а тестостерон – в эстрадиол [39].

Активность клеток гранулезы находится под контролем ФСГ и ооцита. ФСГ действует на гранулезные клетки и активирует аденилатциклазный путь, известный также как цАМФ-зависимый путь/протеинкиназа PKA (сАМР/РКА) [43], который стимулирует пролиферацию и дифференцировку кумулозных клеток. С помощью генов *GDF-9*, *BMP15* и *FGF8b* ооциты контролируют экспрессию белков клеточного цикла и синтез ДНК в гранулезных клетках, чтобы способствовать их пролиферации [44]. Транскрипционный фактор *FOXL2* стимулирует экспрессию ингибина В, Сур1 Ia1, StAR, тем самым регулируя процессы метаболизма и дифференцировки [45].

На механизмах формирования преобладающего и доминантного фолликулов в данном обзоре мы останавливаться не будем, так как у больших с ПНЯ достичь самостоятельной овуляции практически невозможно.

В результате представленных данных становится очевидным, что яйцеклетка является важнейшей морфофункциональной структурой, которая наравне с гипоталамо-гипо-

физарными стимулами принимает участие в созревании фолликулов и управляет собственной овуляцией.

Наряду с командой молекулярных «игроков», которые в основном активируют процессы фолликулогенеза, существует система «ограничения», регулирующая:

- 1) число доминантных фолликулов, способных овулировать (с учетом анатомо-функциональных возможностей молочных желез и матки);
- 2) расход овариального резерва (профилактика преждевременного старения яичников);
- 3) баланс между первичным субстратом половых гормонов (холестерина) для секреции андрогенов и активностью многочисленных ферментных систем для реализации всех этапов фолликулогенеза.

Ведущими звеньями в патогенезе развития ПНЯ являются: врожденное снижение ТОР (75 тыс. и менее примордиальных фолликулов), нарушение процесса рекрутирования фолликулов (за счет нарушений Нирро- и Акт-сигнальных путей), ускорение процесса апоптоза примордиальных фолликулов (мутации гена *FMR1*) и процесса преждевременной лютеинизации фолликулов [6]. Врожденное снижение ТОР предположительно обусловлено мутациями и полиморфизмами ведущих генов, участвующих в процессах оо- и фолликулогенеза (*NANOS3*, *FOXL2*, *BMP15* и *GDF-9*, *FSHR*, *AMH* и *AMHR2*) [8].

Более 20 лет назад британские ученые доказали, что сигнальный путь Нирро в зависимости от местоположения отдельных фолликулов внутри яичника регулирует размер фолликулов и клеточную пролиферацию, а также межфолликулярную сигнализацию [46]. Доминантный фолликул может усиливать сигнализацию Нирро в соседних меньших фолликулах, чтобы подавить их рост. Во время каждой овуляции большие структурные изменения, связанные с разрывом фолликулов, также могут изменить локальное нарушение сигнального пути Нирро из-за вызванных разрывами изменений полимеризации актина вблизи поверхностного эпителия. Дефекты в сигнальных генах Нирро связаны с механизмом формирования ПНЯ за счет блокады роста фолликулов, а также могут вызывать злокачественные новообразования яичников. Таким образом, достижения в области изучения эндокринологии гонад совместно с инновационными открытиями молекулярной биологии и генетики, а также использование трансгенных технологий позволили сформулировать новое представление о фолликулогенезе.

Знания об интрафолликулярных факторах, контролируемых ранние этапы роста фолликулов, помогут не только разработать патогенетические основы развития опухолевых процессов яичников, но и раскрыть патогенез формирования первичной и вторичной яичниковой недостаточности, что позволит разработать молекулярно-генетические мишени для лечения этой сложной овариальной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Деметьева В.О., Смольникова В.Ю. и др. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста. Доктор.ру. 2019; 11 (166): 44–9.
[Adamian L.V., Dement'eva V.O., Smol'nikova V.Iu. et al. Novye vozmozhnosti khirurgii v vosstanovlenii utrachennykh funktsii iaichnikov pri prezhdevremennoi nedostatochnosti iaichnikov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Doktor.ru. 2019; 11 (166): 44–9 (in Russian).]
2. Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/>
3. Зубарев И.В. Роль хронических поражений печени матери в нарушении становления эндокринной и репродуктивной функции яичников потомства в условиях эксперимента. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2012.
[Zubarev I.V. Rol' khronicheskikh porazhenii pecheni materi v narushenii stanovleniia endokrinnoi i reproduktivnoi funktsii iaichnikov potomstva v usloviakh eksperimenta. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Orenburg, 2012 (in Russian).]

4. Choi JK, Agarwal P, Huang H et al. The crucial role of mechanical heterogeneity in regulating follicle development and ovulation with engineered ovarian microtissue. *Biomaterials* 2014; 35 (19): 5122–8.
5. Faddy MJ, Gosden R. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995; 10 (4): 770–5.
6. Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010; 5 (1): e8772.
7. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31 (5): 926–37. DOI: 10.1093/humrep/dew027
8. Tingen C, Kim A, Woodruff TK. The primordial pool of follicles and nest breakdown in mammalian ovaries. *Mol Hum Reprod* 2009; 15 (12): 795–803.
9. Ford EA, Beckett EL, Roman SD et al. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction* 2020; 159 (1): R15–29.
10. Штаут М.И., Курило Л.Ф. Состав соматических и половых клеток гонад человека в пре- и постнатальный период. *Онтогенез*. 2019; 2: 127–40. [Shtaut M.I., Kurilo L.F. Sostav somaticheskikh i polovykh kletok gonad cheloveka v pre- i postnatal'nyi period. *Ontogenez*. 2019; 2: 127–40 (in Russian).]
11. Ye H, Zheng T, Li W et al. Ovarian Stem Cell Nests in Reproduction and Ovarian Aging. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43 (5): 1917–25.
12. De Felici M, Klinger FG, Farini D et al. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death. *Reprod BioMed Online* 2005; 10 (2): 182–91.
13. Grive KJ, Freiman RN. The developmental origins of the mammalian ovarian reserve. *Development* 2015; 142 (15): 2554–63.
14. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015; 30 (3): 608–15.
15. Borum K. Oogenesis in the mouse: A study of the meiotic prophase. *Exp Cell Res* 1961. 24 (3): 495–507.
16. Ideta A, Yamashita S, Seki-Soma M et al. Generation of exogenous germ cells in the ovaries of sterile *NANOS3*-null beef cattle. *Sci Rep* 2016; 6 (1): 1–9.
17. Rehnitz J, Alcoba DD, Brum IS et al. *FMR1* and *AKT/mTOR* signalling pathways: potential functional interactions controlling folliculogenesis in human granulosa cells. *Reprod BioMed Online* 2017; 35 (5): 485–93.
18. Боровая Т.Г. Половая система. Руководство по гистологии. СПб.: СпецЛит, 2011; с. 398–425. [Borovaia T.G. The reproductive system. *Histology guide*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2011; p. 398–425 (in Russian).]
19. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1 (2): 81–7.
20. Sanfins A, Rodrigues P, Albertini DF. *GDF-9* and *BMP-15* direct the follicle symphony. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35 (10): 1741–50.
21. Dalman A, Totonchi M, Valojerdi M. Human Ovarian Theca-Derived Multipotent Stem Cells Have The Potential To Differentiate Into Oocyte-Like Cells *In Vitro*. *Cell J* 2019; 20 (4): 527–36.
22. Hao X, Anastácio A, Liu K et al. Ovarian Follicle Depletion Induced by Chemotherapy and the Investigational Stages of Potential Fertility-Protective Treatments – A Review. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (19): 4720.
23. Wang J-J, Ge W, Liu J-C et al. Complete *in vitro* oogenesis: retrospects and prospects. *Cell Death Differ* 2017; 24 (11): 1845–52.
24. Sonigo C, Beau I, Binart N et al. Anti-Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13.
25. Каменницкий И.С. Выявление факторов формирования фолликулов в яичниках детей: киссептина, рецептора киссептина, ароматазы, рецептора антимюллерова гормона. СПб.: 2017. [Kamenitsky I.S. Identification of follicular formation factors in the ovaries of children: kisspeptin, kisspeptin receptor, aromatase, anti-Müllerian hormone receptor. Saint Petersburg, 2017 (in Russian).]
26. Cheng Y, Kawamura K, Takae S et al. Oocyte-derived *R-spondin2* promotes ovarian follicle development. *FASEB J* 2013; 27 (6): 2175–84.
27. Jagarlamudi K, Rajkovic A. Oogenesis: Transcriptional regulators and mouse models. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 356: 31–9.
28. Kawashima I, Kawamura K. Regulation of follicle growth through hormonal factors and mechanical cues mediated by Hippo signaling pathway. *Syst Biol Reprod Med* 2018; 64 (1): 3–11.
29. Williams CJ, Erickson GF. *Morphology and Physiology of the Ovary*. 2012 Jan 30. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A (Eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
30. Марченко Л.А., Машаева Р.И. Клинико-лабораторная оценка овариального резерва с позиции репродуктолога. *Акушерство и гинекология*. 2018; 8. [Marchenko L.A., Mashaeva R.I. Kliniko-laboratornaia otsenka ovarial'nogo rezervava s pozitsii reproduktologa. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 8 (in Russian).]
31. Skinner MK. Regulation of Primordial Follicle Assembly and Development. *Hum Reprod Update* 2005; 11 (5): 461–71.
32. Steinkampf MP, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of Epidermal Growth Factor and Insulin-like Growth Factor I on the Levels of mRNA Encoding Aromatase Cytochrome P-450 of Human Ovarian Granulosa Cells. *Mol Cell Endocrinol* 1988; 59 (1–2): 93–9.
33. Ipsa E, Cruzat VF, Kagize JN et al. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Action in Reproductive Tissues. *Front Endocrinol* 2019; 10: 777.
34. Hsueh AJW, Kawamura K, Cheng Y et al. Intraovarian Control of Early Folliculogenesis. *Endocrine Rev* 2015; 36 (1): 1–24.
35. Денисенко М.В., Курцер М.А., Курило Л.Ф. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016; 17 (2): 20–8. [Denisenko M.V., Kurtser M.A., Kurilo L.F. Trends in the formation of the ovarian follicular reserve. *Andrology and Genital Surgery*. 2016; 17 (2): 20–8 (in Russian).]
36. Taghavi SA, Ashrafi M, Mehdizadeh M et al. Toll-like receptors expression in follicular cells of patients with poor ovarian response. *Int J Fertil Steril* 2014; 8 (2): 183–92.
37. Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochem J* 2016; 473 (11): 1483–501.
38. Sreerangaraja Urs DB, Wu W-H, Komrskova K et al. Mitochondrial Function in Modulating Human Granulosa Cell Steroidogenesis and Female Fertility. *Int J Mol Sci* 2020. 21 (10): 3592.
39. Ganesan S, Keating AF. Ovarian mitochondrial and oxidative stress proteins are altered by glyphosate exposure in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2020; 402: 115116.
40. Czuchlej SC, Volonteri MC, Scaia MF, Ceballos NR. Characterization of Star protein of *Rhinella arenarum* (Amphibia, Anura). *Gen Comp Endocrinol* 2020; 295: 113535.
41. Selvaraj V, Stocco DM, Clark BJ. Current knowledge on the acute regulation of steroidogenesis. *Biol Reprod* 2018; 99 (1): 13–26.
42. Papadopoulos V, Aghazadeh Y, Fan J et al. Translocator protein-mediated pharmacology of cholesterol transport and steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 408: 90–8.
43. Lounas A, Vernoux N, Germain M et al. Mitochondrial sub-cellular localization of cAMP-specific phosphodiesterase 8A in ovarian follicular cells. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 1–10.
44. Sugiura K, Su Y-Q, Diaz FJ et al. Oocyte-derived *BMP15* and *FGFs* cooperate to promote glycolysis in cumulus cells. *Development* 2007; 134 (14): 2593.
45. Park M, Shin E, Won M et al. *FOXL2* Interacts with Steroidogenic Factor-1 (*SF-1*) and Represses *SF-1*-Induced *CYP17* Transcription in Granulosa Cells. *Mol Endocrinol* 2010; 24 (5): 1024–36.
46. Baker SJ, Spears N. The role of intra-ovarian interactions in the regulation of follicle dominance. *Hum Reprod Update* 1999; 5 (2): 153–65.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Марченко Лариса Андреевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: la.marchenko@yandex.ru

Машаева Роза Истановна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mashaevaros@gmail.com

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

Larisa A. Marchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: la.marchenko@yandex.ru

Roza I. Mashaeva – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mashaevaros@gmail.com

Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020