

## Формирование овариального резерва в яичниках человека: морфологические и молекулярные аспекты

*А.О. Дробинцева, А.Н. Тайц, С.А. Лаптиеv, П.Э. Самарина, А.Д. Орлова, А.С. Абузова*

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Формирование овариального резерва – сложный процесс, закладывающий основу для функционирования женских половых клеток во взрослом организме. Механизмы формирования пула ооцитов сложны и охватывают спецификацию первичных половых клеток, их миграцию к половым валикам, вхождение в мейоз и формирование примордиальных фолликулов. Критический отбор ооцитов на эмбриональной стадии определяет будущий репродуктивный потенциал женщины. Комплексный анализ морфофункциональных и молекулярных механизмов эмбриогенеза женской репродуктивной системы, включая взаимодействие ооцитов с соматическими клетками, формирование первичных и вторичных фолликулов и регуляцию апоптоза, открывает путь к разработке инновационных методов ранней диагностики, персонализированной оценки овариального резерва еще до наступления половой зрелости.

Понимание молекулярных и морфофункциональных механизмов, лежащих в основе формирования фолликулярного резерва, критически важно для расшифровки причин первичного женского бесплодия, в частности преждевременной недостаточности яичников. Таким образом, расшифровка пренатальных механизмов оогенеза открывает новые подходы для сохранения фертильности и обеспечения долгосрочного репродуктивного здоровья. Цель обзора: комплексная характеристика морфологических этапов и молекулярных механизмов, лежащих в основе пренатального формирования фолликулярного резерва у человека.

**Ключевые слова:** овариальный резерв, первичные половые клетки, мейотический арест, эпигенетическое репрограммирование, волна апоптоза, фолликулогенез

**Для корреспонденции:** Анна Олеговна Дробинцева. E-mail: ao.drobintseva@gpmu.org

**Для цитирования:** Дробинцева А.О., Тайц А.Н., Лаптиеv А.С., Самарина П.Э., Орлова А.Д., Абузова А.С. Формирование овариального резерва в яичниках человека: морфологические и молекулярные аспекты. Клини. эксп. морфология. 2026;15(1):5–12. DOI: 10.31088/СЕМ2026.15.1.5-12.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 11.09.2025. Получена после рецензирования 29.09.2025. Принята в печать 10.12.2025.

## Establishment of the ovarian reserve in human ovaries: morphological and molecular aspects

*A.O. Drobintseva, A.N. Taits, S.A. Laptiev, P.E. Samarina, A.D. Orlova, A.S. Abuzova*

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** Establishment of the ovarian reserve is a complex process that lays the foundation for the functioning of female germ cells in an adult body. The mechanisms underlying the formation of the oocyte pool are multifaceted and include primordial germ cell specification, migration to gonadal ridges, entry into meiosis, and the formation of primordial follicles. Critical selection of oocytes at the embryonic stage determines a woman's future reproductive potential. A comprehensive analysis of the morphological and functional and molecular mechanisms of embryogenesis—including oocyte-somatic cell interactions, primary and secondary follicle formation, and the regulation of apoptosis—provides a basis for the development of innovative approaches to early diagnosis and personalized assessment of the ovarian reserve before puberty. Understanding the molecular and morphological and functional mechanisms underlying follicular reserve formation is essential for elucidating the causes of primary female infertility, particularly premature ovarian insufficiency. Thus, deciphering the prenatal mechanisms of oogenesis may open new

avenues for fertility preservation and long-term health maintenance. This review provides a systematic outline of the morphological and molecular framework underlying the establishment of the human ovarian follicular reserve during prenatal development.

**Keywords:** ovarian reserve, primordial germ cells, meiotic arrest, epigenetic reprogramming, apoptosis wave, folliculogenesis

**Corresponding author:** Anna O. Drobintseva. E-mail: ao.drobintseva@gpmu.org

**For citation:** Drobintseva A.O., Taits A.N., Laptiev S.A., Samarina P.E., Orlova A.D., Abuzova A.S. Establishment of the ovarian reserve in human ovaries: morphological and molecular aspects. *Clin. exp. morphology.* 2026;15(1)5–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.1.5-12.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 11.09.2025. **Received in revised form** 29.09.2025. **Accepted** 10.12.2025.

## Введение

Эмбриональное развитие яичника – непростой процесс, в ходе которого закладываются основы для функционирования половых клеток во взрослом организме. Механизмы формирования пула ооцитов сложны и до конца не исследованы. Детальное изучение эмбриогенеза яичников имеет большое значение для понимания формирования овариального резерва будущей женщины и возникновения опухолей яичников, что напрямую связано с репродуктивным здоровьем. Для оценки и понимания патогенетических аспектов первичного женского бесплодия, в том числе овариальной недостаточности, а также разработки стратегий ведения пациенток необходимо исследование пренатальных механизмов формирования овариального резерва. В нашем обзоре представлены последние данные об этапах формирования женской половой системы начиная с миграции клеток и заканчивая рождением.

Изучение эмбриогенеза у людей основывается на исследованиях моделей животных и клеточных линий человека. Интерпретация и перенос результатов исследований, проведенных на лабораторных животных, в отношении формирования и динамики овариального резерва на женщин требуют осторожности из-за существенных биологических, физиологических и временных различий между видами.

Мы разделили эмбриогенез женской половой системы, а именно формирование яичников, на несколько стадий: спецификация первичных половых клеток, миграция к уrogenитальным гребням, оогенез, в который также входит отбор ооцитов. Далее представлено подробное описание данных этапов.

## I. Первый этап: спецификация первичных половых клеток

Для спецификации первичных половых клеток (ППК) необходимы два процесса: блокировка экспрессии соматических генов и эпигенетическое репрограммирование генома. На 2-й неделе эмбрионального развития человека небольшая часть клеток эпибласта под воздействием высоких уровней белка BMP4 (костный морфогенетический белок 4) из цитотрофобласта начинает дифференцировку в ППК [1]. Под воз-

действием внезародышевой эктодермы повышается экспрессия BLIMP1 (B-лимфоцит-индуцибельный белок-1) в клетках, который важен для подавления экспрессии соматических генов, а также восстановления плюрипотентности и эпигенетического репрограммирования, что показано на мышинной модели [2]. У человека в развитии ППК большую роль играет белок SOX17 (SRY-бокс транскрипционный фактор 17), необходимый для индукции генов дифференцировки ППК. Он способствует накоплению BLIMP1 и продуктов других генов, запуская сеть транскрипционной активации зародышевых клеток человека. Продукт BLIMP1 действует в тандеме с другими белковыми факторами, подавляя мезодермальную дифференцировку [3]. С начальных этапов развития эмбриона (примерно с 4-й недели гестации) возникает деметилирование генома в ходе репликации, этот процесс происходит во всех клетках организма. В конечном счете обширное эпигенетическое репрограммирование ППК включает в себя потерю примерно 90% 5-метилцитозина (5mC) по всему геному. Этот основной этап проходит пассивно, и клетки попадают в половой гребень деметилированными [4]. Основным механизмом деметилирования в оогенезе является экспрессия TET1. Данный фермент окисляет 5mC до 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) [5]. TET1 (тэн-элевен транслокационная метилцитозиндиоксигеназа 1) участвует во множестве процессов, в том числе может усиливать транскрипцию, регулируя уровни 5mC и 5hmC в энхансерах, может играть важную роль в последующем удалении аномального остаточного и/или нового метилирования ДНК. Процесс метилирования ооцитов начинается в постнатальном периоде.

Кроме того, исследования на мышах показали, что для прогрессирования оогенеза необходимо снижение экспрессии гена *PRCI* (канонический поликомб-репрессивный комплекс 1), который опосредует компактизацию хроматина. [6]. Потеря метилирования ДНК в сочетании с подавлением *PRCI* является необходимым условием для активации генов, отвечающих за репрограммирование зародышевой линии, которые начинают профазу мейоза вскоре после завершения эпигенетического репрограммирования [7].

## II. Второй этап: миграция к урогенитальным гребням

Миграция ППК клеток начинается почти одновременно со спецификацией. ППК колонизируют в развивающийся половой гребень, прикрепляются к другим клеткам и мигрируют по ним. Центральное место в этих взаимодействиях занимают кадгеринины – универсальные трансмембранные  $Ca^{2+}$ -зависимые адгезивные молекулы. При изучении ранних этапов эмбриогенеза на животных показано, что для активной направленной миграции ППК критически важна экспрессия кадгерининов (E – эпителиального и N – нейрального), опосредующих их динамическое взаимодействие с соматическими клетками. Огромную направляющую и сигнальную роль играет внеклеточный матрикс, создаваемый соматическими клетками вдоль пути миграции. Его компоненты (фибронектин, ламинин) служат субстратом для движения, а закоренные факторы роста, например SCF (фактор стволовых клеток), обеспечивают хемоаттракцию, выживание и пролиферацию ППК [8].

Если описать этот процесс подробнее, то миграция ППК происходит под контролем факторов SDF-1 (стромальный фактор 1 или CXCL-12) и SCF, которые связываются с CXCR4 (рецептор к SDF-1) и KIT (рецепторная тирозинкиназа, активируемая SCF), обеспечивая хемотаксис и выживание клеток [9, 10]. SDF-1, вырабатываемый стромальными клетками, экспрессируемый в окружающей мезенхиме половых гребней, в основном способствует направленной миграции ППК. SDF-1 распознается его рецептором CXCR4, экспрессируемым на поверхности ППК. У мышей соматические клетки, выстилающие путь к гонадам, экспрессируют также SCF, при воздействии на ППК активируется тирозинкиназа рецептора KIT, что способствует их подвижности, пролиферации и выживанию клеток. Данный аспект широко изучен на экспериментальных моделях (мышь, дрозофила), однако, как это происходит у человека, до сих пор остается неясным.

Дополнительный уровень регуляции заключается во временной экспрессии генов белков внеклеточного матрикса на путях миграции ППК. Фибронектин и ламинин в большом количестве появляются в дорсальной брыжейке во время наиболее активных фаз миграции ППК; затем они исчезают из дорсальной брыжейки после того как клетки достигают половых гребней. Исчезновение этих компонентов внеклеточного матрикса из дорсальной брыжейки может препятствовать возвращению клеток после достижения ткани-мишени [8].

## III. Третий этап: оогенез

Попавшая в зачатки половых желез (половые валики), ППК начинают активно делиться, формируя многочисленные оогонии. В процессе митотических делений оогонии остаются соединенными цитоплазматическими мостиками, образуя синцитиальные кластеры (также описываемые в научной литературе как половой

синцитий, кластеры оогоний, в англоязычной литературе – egg nests или germ cell cysts).

Параллельно с этим из целомического эпителия в глубь полового валика врастают тяжи соматических клеток – половые (медуллярные) тяжи. Эти тяжи инкорпорируют в себя кластеры оогоний. В последующем под влиянием сигналов от оогоний половые тяжи фрагментируются, что приводит к изоляции отдельных оогоний соматическими (прегранулезными) клетками и формированию примордиальных фолликулов [11]. В этом отношении основными мессенджерами в зачатках яичников являются SCF и FGF 2, 4, 8 (фактор роста фибробластов 2, 4, 8).

После активной пролиферации оогонии вступают в мейоз асинхронно на 9-й неделе [5]. Ключевым индуктором этого перехода служит ретиноевая кислота, которая запускает экспрессию белка STRA8 (белок, стимулируемый ретиноевой кислотой 8). STRA8 действует как главный регулятор, подготавливающий клетку к мейозу, вызывая хромосомную конденсацию и синапсис. Дальнейшее прохождение профазы I мейоза зависит от сложной регуляторной сети, включающей среди прочего взаимодействие ретинобластомного белка (pRb) с белком STRA8, которое модулирует его активность [12, 13]. При этом межклеточные мостики и ассоциированные с ними белки, такие как TEX14 (testis-expressed protein 14, тестис-специфичный белок 14), способствуют обмену цитоплазматическими компонентами, обеспечивая координированное начало мейоза в кластерах половых клеток [14].

Несмотря на то, что подробные нижестоящие механизмы остаются неясными, передача сигналов STRA8, по-видимому, подавляет синтез NANOS2 (nanos C2H2-type zinc finger 2), ингибитора мейоза, посредством посттранскрипционной модификации ключевых медиаторов в этом процессе, что показано на животных [15, 16].

Ключевой особенностью профазы I мейоза является мейотическая рекомбинация. Для облегчения процесса в клетке происходит генерация запрограммированных двухцепочечных разрывов ДНК строго в «горячих точках» рекомбинации. Рекомбинация имеет решающее значение для создания новых комбинаций аллелей и увеличения генетического разнообразия в популяции. Кроме того, кроссоверы (точки, в которых происходит рекомбинация) необходимы для обеспечения того, чтобы каждый гомолог располагался на метафазной пластинке и правильно разделялся [17, 18]. За сцепление сестринских хроматид отвечает комплекс когезинов, в том числе в этом процессе участвуют продукты генов *REC8* (белок мейотической рекомбинации, поддерживающий структуру хроматид) и *STAG3* (стромальный антиген 3 – компонент комплекса когезина, участвующий в стабилизации сцепления хроматид) [19, 20]. В данном аспекте важно, чтобы по крайней мере один кроссинговер сформировался до остановки диплотены, дабы обеспечить сбалансированную сегрегацию хромосом во время метафазы I [21].

Остановка мейоза на стадии диплотены профазы I известна как явление мейотического ареста. Ооциты, остановившиеся в этой фазе, могут выживать в течение многих лет благодаря своему деконденсированному хроматину, который облегчает транскрипцию генов, а также обеспечивает двустороннюю связь с окружающими соматическими клетками. В период диплотены происходят активная транскрипция и сайленсинг генов на уровне зрелых молекул иРНК, которые распределяются по цитоплазме ооцита и формируют позиционную информацию, необходимую для определения полярности цитоплазмы и дальнейшего развития частей тела эмбриона после оплодотворения [22].

В экспериментах на животных показано, что состояние мейотического ареста поддерживается комплексом фактора (рис.), стимулирующего созревание (MPF) [21, 23, 24]. Кроме того, в ооцитах отмечается постоянно повышенный уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) за счет мембранного рецептора, сопряженного с G-белком 3 (GPR3) [25, 26]. Также поддержание высокого уровня цАМФ происходит за счет натрийуретического пептида С (NPPC). Этот пептид вырабатывают гранулезные клетки, связываясь с рецептором NPR2 (рецептор натрийуретического пептида 2). NPPC повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который диффундирует в ооцит и ингибирует фермент PDE3A (фосфодиэстераза 3A), разрушающий цАМФ. Постоянно повышенный уровень цАМФ позволяет активировать протеинкиназу A, вследствие чего фосфолирируются WEE1/MYT1 (ингибиторная киназа WEE1/транскрипционный фактор миелина 1) и CDC25A (белок цикла клеточного деления 25 A). В итоге в клетке происходит активирование WEE1/MYT1 и ингибирование CDC25A, что приводит к ин-

гибированию CDK1 (циклин-зависимая киназа 1) и позволяет клетке остаться на стадии профазы I. В период полового созревания мейоз возобновляется под действием лютеинизирующего гормона (ЛГ). ЛГ снижает сигнализацию NPPC/NPR2. Это приводит к уменьшению уровня цГМФ в гранулезных клетках, активируя PDE3A. В результате уровень цАМФ в ооците снижается, что позволяет мейозу продолжиться [26].

К 20-й неделе развития скопления ооцитов начинают разрушаться, так как некоторые клетки погибают в результате апоптоза, дестабилизируя структуру кластеров. В этот момент окружающие прегранулезные клетки проникают в кластер и окружают ооциты, формируя структуру примордиальных фолликулов. Ооциты сохраняются в примордиальных фолликулах до половой зрелости, после чего фолликулы формируются из пула примордиальных фолликулов и переходят из примордиальных в первичные фолликулы [27, 28]. С увеличением количества первичных ооцитов возрастает количество примордиальных фолликулов, образованных уплощенными фолликулярными клетками и первичными ооцитами [29–31].

#### IV. Запрограммированная клеточная гибель

С 20-й недели беременности начинается первая волна апоптоза, в последующие недели из общего резерва в 7–10 миллионов остается лишь около 2 миллионов половых клеток. Эти механизмы до сих пор не полностью изучены. Две трети всех ооцитов подвергается запрограммированной клеточной гибели в результате явления, получившего название «волна апоптоза», которое считается механизмом клеточного «контроля качества» ооцитов [32]. Предполагается, что это происходит через внутренний путь апоптоза, активируемый двумя потенциальными триггерами: (а) подавлением

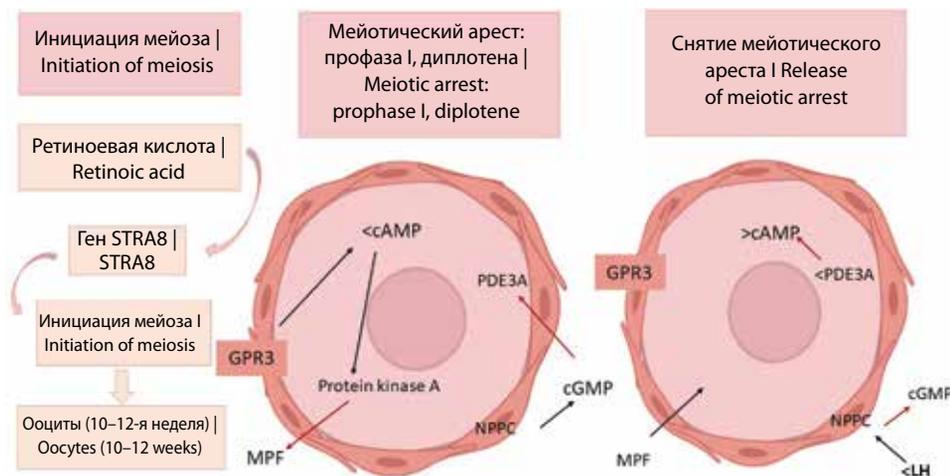


Рис. Инициация мейоза и регуляция мейотического ареста. Красные стрелки – блокировка. Черные стрелки – активация NPPC – натрийуретический пептид С, сАМФ – циклический аденозинмонофосфат, PDE3A – фосфодиэстераза 3A, GPR3 – G-белок 3, MPF – фактор созревания, сГМФ – циклический гуанозинмонофосфат, LH – лютеинизирующий гормон

Fig. Initiation of meiosis and regulation of meiotic arrest. Red arrows – block. Black arrows – activation NPPC – natriuretic peptide precursor C, cAMP – cyclic adenosine monophosphate, PDE3A – phosphodiesterase 3A, GPR3 – G-protein coupled receptor 3, MPF – maturation factor, cGMP – cyclic guanosine monophosphate, LH – luteinizing hormone

критичных сигналов для ооцитов и (б) хромосомными изменениями, происходящими из-за молекулярных дефектов профазы I. Основными сигнальными молекулами, способствующими выживанию, являются SCF/KIT, ингибирующий лейкомию фактор (LIF) и инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I), которые индуцируют экспрессию белков, регулирующих апоптоз. Аутофагия может играть второстепенную роль в качестве еще одной формы клеточной гибели, хотя причинно-следственная связь между каждым видом смерти остается неизвестной [33].

На модели животных показано, что клеточная гибель во многом обусловлена внутренними механизмами апоптоза, управляемыми согласованной экспрессией генов – членов семейства *BCL2*, действующих в самой зародышевой клетке на протяжении всей жизни плода [27, 34]. *BCL2* (B-cell lymphoma 2 protein) обнаруживается преимущественно в развивающихся фолликулах, в то время как *BAX* (ассоциированный с *BCL2* белок X) в основном в атретических фолликулах [16, 35]. Экспрессия белка *BCL2* отмечается во всех компонентах яичников плода человека (19–33-я неделя беременности), что позволяет преодолеть выраженную апоптотическую активность [36]. Эта экспрессия связана с концентрацией гонадотропинов, где более высокие уровни увеличивают синтез *BCL2* и снижают выработку *BAX*. Соотношение *BCL2/BAX* регулирует апоптоз примордиального фолликула под действием SCF, опосредованный *BAX* апоптоз в ооцитах обусловлен внутренними контрольными точками мейоза [37]. Кроме того, члены семейства TNF могут участвовать в запуске внешнего пути апоптоза половых клеток в яичниках плодов. Показано, что TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа), CD95 (рецептор смерти Fas) (и их лиганды) и TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand, фактор, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли) играют решающую роль в формировании атретических фолликулов [38, 39].

Ключевыми ферментами, которые участвуют в инициации и дальнейшем течении любого пути апоптоза, являются каспазы [40]. Известно, что каспаза 3 и каспаза 7 выполняют роль эффекторных ферментов в процессе апоптоза, который протекает по внутреннему пути, в то время как каспаза 8 и каспаза 10 связаны с внешним путем [41]. Примечательно, что гибель ооцитов в пренатальный период ассоциирована с активацией «неклассической» каспазы 2. Кроме того, на клеточной линии Jurkat показано, что механизмом индукции апоптоза может являться кисспептин, повышающий транскрипцию FasL (лиганд Fas) и приводящий к активации каспазы 8 через рецепторы апоптоза [42].

В качестве возможных триггеров, запускающих механизм гибели клеток, рассматривают следующее.

### 1. Ошибки в мейозе

В процессе мейоза в ооците структура ядра меняется, исчезает ядерная мембрана, микротрубочки орга-

низируют биполярное веретено деления. При нарушении мейоза клетки могут уходить в апоптоз, в том числе из-за нерасхождения хромосом и нарушения функции дочерних клеток. Активную роль в формировании цитоскелета играет белок, кодируемый геном *PADI6* (пептидиларгининдеиминаза типа 6). При нарушении экспрессии гена *PADI6* отмечается снижение качества ооцитов, при этом изменяется морфология клеток [43]. Еще одной причиной апоптоза ооцита может являться нарушение мейотического ареста. Ооцит I порядка, проходя через ряд стадий профазы I, совершая ряд сложнейших преобразований, останавливает свое развитие. Однако, если мейоз продолжается, в дальнейшем происходит атрезия такого фолликула из-за незрелости гипоталамо-гипофизарной системы и, как следствие, отсутствия должного роста гранулезных клеток и дифференцировки ооцитов [44].

### 2. Нарушение функции митохондрий

Известно, что митохондриальная ДНК (мтДНК) более подвержена мутациям, чем геномная ДНК, а наследование митохондрий идет по материнской линии. Наблюдается тысячекратное увеличение числа копий мтДНК – с примерно 200 копий, присутствующих в ППК, до более чем 200 000 копий в зрелых оплодотворяемых яйцеклетках [45]. Таким образом, дисфункция митохондрий, вызванная в том числе ошибками репликации их ДНК, может служить триггером для апоптоза ооцита. Решающая роль качества митохондрий в этом процессе нашла подтверждение в эксперименте: введение в ооцит функционально полноценных митохондрий, выделенных из здоровых клеток гранулезы, достоверно снижало частоту апоптоза [46].

Кроме этого, нарушение функции митохондрий способно повлечь снижение количества ооцитов. Например, доказано, что мутации в гене *MRPS22* (митохондриальный рибосомальный белок S22) могут приводить к уменьшению овариального резерва у женщин. Продукт гена *MRPS22* является митохондриальным рибосомальным белком, который необходим в синтезе белков в митохондриях. Дисфункция этого гена вызывает нарушение в работе митохондрий [47].

### 3. Отбраковка ооцитов, не окруженных плоскими фолликулярными эпителиоцитами

Процесс, при котором незрелые половые клетки не могут продолжить свое развитие, так как не получают основные метаболиты и клеточные сигналы от окружающих клеток [48, 49].

### V. Формирование окончательного пула фолликулов

К 24-й неделе развития общее количество фолликулов начинает стабилизироваться. Клетки, пережившие волну апоптоза, составляют тот самый овариальный резерв новорожденной девочки. Этот пул, состоящий из примордиальных и частично первичных фолликулов,

является фундаментом всей будущей репродуктивной жизни [50].

Инициация формирования вторичных фолликулов может наблюдаться в пренатальном периоде, при этом сроки, указанные в литературе, варьируют. В большинстве работ этот процесс отмечается на 28–30-й неделе, однако в ряде исследований появление первых вторичных фолликулов было зафиксировано только к 32-й неделе гестации [51]. Тем не менее их дальнейший рост и переход в преантральную и антральную стадии в пренатальном периоде не происходят. Это связано с отсутствием в организме плода достаточного уровня гонадотропинов, которые являются ключевым стимулом для прогрессирования фолликулогенеза [52].

Женщины рождаются примерно с 1–2 миллионами первичных фолликулов. Этот резерв постепенно истощается в течение жизни, поскольку фолликулы покидают этот пул либо из-за гибели, либо из-за перехода в фолликулогенез [53]. Первичные ооциты остаются в состоянии покоя до наступления половой зрелости, когда с каждой итерацией цикла яичников всплеск выработки ЛГ возобновляет мейоз [54].

## Заключение

Овариальный резерв формируется в результате сложного каскада процессов миграции, инициации мейоза, его остановки, последующей апоптотической селекции. Нарушение любого из этих этапов может привести к снижению исходного пула фолликулов и повысить риск развития патологий яичников, включая преждевременную недостаточность.

Изучение механизмов развития фолликулов открывает перспективы для раннего выявления рисков на основе генетического скрининга и анализа биомаркеров. Полученные данные могут быть использованы, например, при консультировании девочек с преждевременной недостаточностью яичников в семейном анамнезе или у пациентов, планирующих цитотоксическое лечение, при онкологии.

В будущем детальная характеристика оогенеза может способствовать развитию методов сохранения фертильности, включая криоконсервацию ткани яичника и экспериментальные технологии созревания ооцитов *in vitro* из примордиальных фолликулов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Wei W, Qing T, Ye X, Liu H, Zhang D, Yang W et al. Primordial germ cell specification from embryonic stem cells. *PLoS One*. 2008;3(12):e4013. DOI: 10.1371/journal.pone.0004013.
- Günesdogan U, Magnúsdóttir E, Surani MA. Primordial germ cell specification: a context-dependent cellular differentiation event. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369(1657):20130543. DOI: 10.1098/rstb.2013.0543.
- Irie N, Weinberger L, Tang WW, Kobayashi T, Viukov S, Manor YS et al. SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate. *Cell*. 2015;160(1-2):253–68. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.013.
- Tang WW, Dietmann S, Irie N, Leitch HG, Floros VI, Bradshaw CR et al. A unique gene regulatory network resets the human germline epigenome for development. *Cell*. 2015;161(6):1453–67. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.053.
- Hsu FM, Wu QY, Fabyanic EB, Wei A, Wu H, Clark AT. TET1 facilitates specification of early human lineages including germ cells. *iScience*. 2023;26(7):107191. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107191.
- Hill PWS, Leitch HG, Requena CE, Sun Z, Amouroux R, Roman-Trufero M et al. Epigenetic reprogramming enables the transition from primordial germ cell to gonocyte. *Nature*. 2018;555(7696):392–6. DOI: 10.1038/nature25964.
- Yamaguchi S, Hong K, Liu R, Shen L, Inoue A, Diep D et al. Tet1 controls meiosis by regulating meiotic gene expression. *Nature*. 2012;492(7429):443–7. DOI: 10.1038/nature11709.
- Barton LJ, Roa-de la Cruz L, Lehmann R, Lin B. The journey of a generation: advances and promises in the study of primordial germ cell migration. *Development*. 2024;151(7):dev201102. DOI: 10.1242/dev.201102.
- Farini D, La Sala G, Tedesco M, De Felici M. Chemoattractant action and molecular signaling pathways of Kit ligand on mouse primordial germ cells. *Dev Biol*. 2007;306(2):572–83. DOI: 10.1016/j.ydbio.2007.03.031.
- Takeuchi T, Tanigawa Y, Minamide R, Ikenishi K, Komiyama T. Analysis of SDF-1/CXCR4 signaling in primordial germ cell migration and survival or differentiation in *Xenopus laevis*. *Mech Dev*. 2010;127(1-2):146–58. DOI: 10.1016/j.mod.2009.09.005.
- Sadler TW. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 384 p.
- Lopez J, Hohensee G, Liang J, Sela M, Johnson J, Kallen AN. The aging ovary and the tales learned since fetal development. *Sex Dev*. 2023;17(2-3):156–68. DOI: 10.1159/000532072.
- Shimada R, Ishiguro KI. Female-specific mechanisms of meiotic initiation and progression in oocyte development. *Genes Cells*. 2024;29(10):797–807. DOI: 10.1111/gtc.13125.
- Soygur B, Laird DJ. Ovary development: insights from a three-dimensional imaging revolution. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:698315. DOI: 10.3389/fcell.2021.698315.
- Griswold MD, Hogarth CA, Bowles J, Koopman P. Initiating meiosis: the case for retinoic acid. *Biol Reprod*. 2012;86(2):35. DOI: 10.1095/biolreprod.111.096610.
- Anderson EL, Baltus AE, Roepers-Gajadien HL, Hassold TJ, de Rooij DG, van Pelt LM et al. Stra8 and its inducer, retinoic acid, regulate meiotic initiation in both spermatogenesis and oogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):14976–80. DOI: 10.1073/pnas.0807297105.
- Lingg L, Rottenberg S, Francica P. Meiotic genes and DNA double strand break repair in cancer. *Front Genet*. 2022;13:831620. DOI: 10.3389/fgene.2022.831620.
- Wang S, Shang Y, Liu Y, Zhai B, Yang X, Zhang L. Crossover patterns under meiotic chromosome program. *Asian J Androl*. 2021;23(6):562–71. DOI: 10.4103/aja.aja\_86\_20.
- Xu H, Beasley MD, Warren WD, van der Horst GT, McKay MJ. Absence of mouse REC8 cohesin promotes synapsis of sister chro-

- matids in meiosis. *Dev Cell*. 2005;8(6):949–61. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.03.018.
20. Caburet S, Arboleda VA, Llano E, Overbeek PA, Barbero JL, Oka K et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med*. 2014;370(10):943–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1309635.
  21. Adhikari D, Liu K. The regulation of maturation promoting factor during prophase I arrest and meiotic entry in mammalian oocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):480–7. DOI: 10.1016/j.mce.2013.07.027.
  22. Pei Z, Deng K, Xu C, Zhang S. The molecular regulatory mechanisms of meiotic arrest and resumption in oocyte development and maturation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):90. DOI:10.1186/s12958-023-01143-0.
  23. Solc P, Schultz RM, Motlik J. Prophase I arrest and progression to metaphase I in mouse oocytes: comparison of resumption of meiosis and recovery from G2-arrest in somatic cells. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(9):654–64. DOI: 10.1093/molehr/gaq034.
  24. Solc P, Saskova A, Baran V, Kubelka M, Schultz RM, Motlik J. CDC25A phosphatase controls meiosis I progression in mouse oocytes. *Dev Biol*. 2008;317(1):260–9. DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.02.028.
  25. He M, Zhang T, Yang Y, Wang C. Mechanisms of oocyte maturation and related epigenetic regulation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:654028. DOI: 10.3389/fcell.2021.654028.
  26. Jiang Y, He Y, Pan X, Wang P, Yuan X, Ma B. Advances in oocyte maturation in vivo and in vitro in mammals. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):9059. DOI: 10.3390/ijms24109059.
  27. 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. DOI: 10.1093/molehr/gap073.
  28. El-Hayek S, Clarke HJ. Control of oocyte growth and development by intercellular communication within the follicular niche. *Results Probl Cell Differ*. 2016;58:191–224. DOI: 10.1007/978-3-319-31973-5\_8.
  29. Geber S, Megale R, Vale F, Lanna AM, Cabral AC. Variation in ovarian follicle density during human fetal development. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(9):969–72. DOI: 10.1007/s10815-012-9810-2.
  30. Krajnik K, Mietkiewska K, Skowronska A, Kordowitzki P, Skowronski MT. Oogenesis in women: from molecular regulatory pathways and maternal age to stem cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6837. DOI: 10.3390/ijms24076837.
  31. Venkata VD, Jamaluddin MFB, Goad J, Drury HR, Tadros MA, Lim R et al. Development and characterization of human fetal female reproductive tract organoids to understand Müllerian duct anomalies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(30):e2118054119. DOI: 10.1073/pnas.2118054119.
  32. Hartshorne GM, Lyrakou S, Hamoda H, Oloto E, Ghafari F. Oogenesis and cell death in human prenatal ovaries: what are the criteria for oocyte selection? *Mol Hum Reprod*. 2009;15(12):805–19. DOI: 10.1093/molehr/gap055.
  33. De Felici M, Lobascio AM, Klingner FG. Cell death in fetal oocytes: many players for multiple pathways. *Autophagy*. 2008;4(2):240–2. DOI: 10.4161/auto.5410.
  34. Dehghan M, Shahbazi S, Salehnia M. Follicular development and the expression of BAX and VEGF in transplanted ovaries in uni- and bilateral ovariectomized mice. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(4):361–70. DOI: 10.18502/ijrm.v19i4.9062.
  35. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, Opydo-Chanek M, Dupont J, Rak A. In vitro effects of vaspin on porcine granulosa cell proliferation and apoptosis by activation of GRP78 receptor and MAP3/1, AKT, and STAT3 pathways. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5816. DOI: 10.3390/ijms20225816.
  36. Kumariya S, Ubba V, Jha RK, Gayen JR. Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective. *Autophagy*. 2021;17(10):2706–33. DOI: 10.1080/15548627.2021.1938914.
  37. Nguyen DH, Soygur B, Peng SP, Malki S, Hu G, Laird DJ. Apoptosis in the fetal testis eliminates developmentally defective germ cell clones. *Nat Cell Biol*. 2020;22(12):1423–35. DOI: 10.1038/s41556-020-00603-8.
  38. Cingöz A, Ozyerli-Goknar E, Morova T, Seker-Polat F, Esai Selvan M, Gümüş ZH et al. Generation of TRAIL-resistant cell line models reveals distinct adaptive mechanisms for acquired resistance and re-sensitization. *Oncogene*. 2021;40(18):3201–16. DOI: 10.1038/s41388-021-01697-6.
  39. Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:349–63. DOI: 10.1146/annurev.physiol.59.1.349.
  40. Stringer JM, Alesi LR, Winship AL, Hutt KJ. Beyond apoptosis: evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life. *Hum Reprod Update*. 2023;29(4):434–56. DOI: 10.1093/humupd/dmad005.
  41. Mustafa M, Ahmad R, Tantry IQ, Ahmad W, Siddiqui S, Alam M et al. Apoptosis: a comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications. *Cells*. 2024;13(22):1838. DOI: 10.3390/cells13221838.
  42. Salmeri N, Viganò P, Cavoretto P, Marci R, Candiani M. The kisspeptin system in and beyond reproduction: exploring intricate pathways and potential links between endometriosis and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(2):239–57. DOI: 10.1007/s11154-023-09826-0.
  43. Kan R, Yurttas P, Kim B, Jin M, Wo L, Lee B et al. Regulation of mouse oocyte microtubule and organelle dynamics by PADI6 and the cytoplasmic lattices. *Dev Biol*. 2011;350(2):311–22. DOI: 10.1016/j.ydbio.2010.11.033.
  44. Иванов Д.О., Дробинцева А.О., Насыров Р.А. Кисспептины: роль в старении репродуктивной системы и развитии коморбидной патологии. *Успехи геронтологии*. 2023;36(2):188–197. DOI: 10.34922/AE.2023.36.2.005.  
Ivanov DO, Drobintseva AO, Nasyrov RA. Kisspeptins: role in the aging of the reproductive system and the development of comorbid pathology. *Advances in Gerontology*. 2023;36(2):188–197 (In Russ.). DOI: 10.34922/AE.2023.36.2.005.
  45. Ji L, Liao T, Yang J, Su H, Song J, Qian K. Deep sequencing shows that accumulation of potentially pathogenic mtDNA mutations rather than aneuploidy may be associated with early embryonic loss. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9):2181–8. DOI: 10.1007/s10815-020-01893-5.
  46. Perez GI, Trbovich AM, Gosden RG, Tilly JL. Mitochondria and the death of oocytes. *Nature*. 2000;403(6769):500–1. DOI: 10.1038/35000651.

47. Jolly A, Bayram Y, Turan S, Aycaan Z, Tos T, et al. Exome Sequencing of a Primary Ovarian Insufficiency Cohort Reveals Common Molecular Etiologies for a Spectrum of Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3049-3067. DOI: 10.1210/jc.2019-00248.
48. Xu F, Bagnjuk K, Marti-Gutierrez N, Srinivasan S, Mayerhofer A, Lee D et al. Reduced anti-Müllerian hormone action in cumulus-oocyte complexes is beneficial for oocyte maturation without affecting oocyte competence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1365260. DOI: 10.3389/fendo.2024.1365260.
49. Marchais M, Gilbert I, Bastien A, Macaulay A, Robert C. Mammalian cumulus-oocyte complex communication: a dialog through long and short distance messaging. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(5):1011–25. DOI: 10.1007/s10815-022-02438-8.
50. Roudebush WE, Kivens WJ, Matke JM. Biomarkers of ovarian reserve. *Biomark Insights.* 2008;3:259–68. DOI: 10.4137/bmi.s537.
51. Houmard B, Small C, Yang L, Naluai-Cecchini T, Cheng E, Hassold T et al. Global gene expression in the human fetal testis and ovary. *Biol Reprod.* 2009;81(2):438–43. DOI: 10.1095/biolreprod.108.075747.
52. Fortune JE. The early stages of follicular development: activation of primordial follicles and growth of preantral follicles. *Anim Reprod Sci.* 2003;78(3-4):135–63. DOI: 10.1016/s0378-4320(03)00088-5.
53. Дробинцева А.О., Фролов В.К., Боголюбова И.О., Савельева О.Е., Кулева С.А. Созревание ооцитов *in vitro*: биологические основы и перспективы клинического использования. *Цитология.* 2025;67(2):65–79. DOI: 10.31857/S0041377125020015.
- Дробинцева А.О., Фролов В.К., Боголюбова И.О., Савельева О.Е., Кулева С.А. Maturation of oocytes *in vitro*: biological basis and prospects for clinical use. *Tsitologiya = Cell and Tissue Biology.* 2025;67(2):65–79 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0041377125020015.
54. Mehlmann LM, Kalinowski RR, Ross LF, Parlow AF, Hewlett EL, Jaffe LA. Meiotic resumption in response to luteinizing hormone is independent of a Gi family G protein or calcium in the mouse oocyte. *Dev Biol.* 2006;299(2):345–55. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.07.039.

### Информация об авторах

Анна Олеговна Дробинцева – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Анна Николаевна Тайц – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, заведующая гинекологическим отделением Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Сергей Александрович Лаптиев – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Полина Эдуардовна Самарина – студентка 5-го курса факультета «лечебное дело» по специальности «медицинская биофизика», лаборант кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Анастасия Дмитриевна Орлова – акушер-гинеколог отделения гинекологии Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета.

Анастасия Сергеевна Абузова – лаборант-исследователь Научно-исследовательского центра лаборатории молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

### Author information

Anna O. Drobintseva – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Professor A.G. Knorre Department of Histology and Embryology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.  
<https://orcid.org/0000-0002-6833-6243>

Anna N. Taits – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief for Obstetrics and Gynecology, Head of the Gynecological Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.  
<https://orcid.org/0000-0003-3296-1829>

Sergei A. Laptiev – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.  
<https://orcid.org/0009-0004-0163-0271>

Polina E. Samarina – 5th-year Student, Faculty of General Medicine, Medical Biophysics, Laboratory Assistant, Professor A.G. Knorre Department of Histology and Embryology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.  
<https://orcid.org/0009-0003-9173-1414>

Anastasia D. Orlova – Obstetrician-Gynecologist, Gynecological Department, Perinatal Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.  
<https://orcid.org/0009-0008-0462-5207>

Anastasia S. Abuzova – Research Assistant, Research Center, Laboratory of Molecular Diagnostics with an Expanded Ecogenetics Group, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.  
<https://orcid.org/0009-0006-0170-6963>