

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНТРАОРГАННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА В ЯИЧНИКЕ

Зенкина В. Г., Солодкова О. А., Погукай О. Н., Каредина В. С.

ГБОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Владивосток, Россия (690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2) zena-74@mail.ru

Стабильность циклической деятельности женской половой системы (яичников, в первую очередь) обеспечивается сложным механизмом прямых и обратных связей с центральной нервной системой, периферическими эндокринными железами, органами иммуногенеза. Вместе с тем практически все регуляторные сигналы, воздействующие на гонады со стороны нейро-иммунно-эндокринной системы, реализуются в функциональные ответы яичников с участием многочисленного семейства интраовариальных пара- и аутокринных модуляторов. Проведен анализ большого количества литературных источников по вопросу регуляции фолликулогенеза в яичниках. Представленные данные обобщают и систематизируют огромное число исследовательских мнений в данном направлении. Выявлены регуляторные сигналы и механизмы, которые реализуют внутриорганный регуляцию созревания и гибели половых клеток и их окружения. Показано множество биологически активных веществ, синтезируемых соматическими и половыми клетками яичников, инициирующие, потенцирующие и ослабляющие контроль центральной регуляции овариальных функций.

Ключевые слова: регуляция фолликулогенеза, яичник.

NEW CONCEPTS ABOUT REGULATION FOLLICULOGENESIS INSIDE OVARY

Zenkina V. G., Solodkova O. A., Pogukay O. N., Karedina V. S.

Vladivostok state medical university, Vladivostok, Russia (690002, Vladivostok, avenue of Ostryakova, 2) zena-74@mail.ru

The stability of female reproductive system of cyclical (ovaries in the first place) is a complex mechanism of forward and backward linkages with the central nervous system by the endocrine glands, periferičeskimi, immunogeneza. However, virtually all regulatory signals influencing gonady of the neuro-endocrine-immunity are functional ovarian responses involving large family intraovarial'nyh pair- and autokrinnyh modulators. Analysis of big quantity of literary sources on question of regulation of folliculogenesis in gonads is leaded. Data generalize presented and will systematize huge number of research opinions in given direction. Are revealed regulatory signals and mechanisms, that will realize regulation of maturing and destruction of sex cells and them environment. Set of biologically active substances, synthesized with somatic and sexual cells of gonads, is shown initiating, exponentiating and weakening control of central regulation of ovarian functions.

Key words: regulation of folliculogenesis, gonad.

Стабильность циклической деятельности женской половой системы (яичников, в первую очередь) обеспечивается сложным механизмом прямых и обратных связей с центральной нервной системой, периферическими эндокринными железами, органами иммуногенеза. Вместе с тем практически все регуляторные сигналы, воздействующие на гонады со стороны нейро-иммунно-эндокринной системы, реализуются в функциональные ответы яичников с участием многочисленного семейства интраовариальных пара- и аутокринных модуляторов. Подобный механизм интраорганный контроль центральной регуляции овариальных функций сложен и включает множество биологически активных веществ, синтезируемых соматическими и половыми клетками яичников. Эти вещества

имеют свойства модуляторов и способны инициировать разные ответы в одних и тех же клетках-мишенях, потенцировать или ослаблять эффекты других (в том числе, центральных) сигналов. Важным является синтез в гонадах регуляторных соединений-дублеров, способных заменять действие друг друга. Такая система регуляции может обеспечить наиболее высокие компенсаторные и адаптивные возможности яичника и восстановление (или частичную реабилитацию) его нарушенных функций даже в экстремальных условиях. Подробно изучить данную систему и использовать ее уникальный механизм для профилактики и коррекции дисфункциональных состояний женской репродуктивной системы – одна из важнейших задач биологии репродукции и медицины.

Рост фолликулов от примордиальной стадии до овуляции доминантного фолликула остается наиболее важной частью исследований в репродукции человека. За жизнь у женщины в норме овулируют около 400 фолликулов, остальные подвергаются атрезии на различных стадиях. Фолликулогенез можно разделить на следующие стадии: 1) формирование пула растущих фолликулов; 2) базальный рост (рост до стадии антрального фолликула 4-го класса); 3) селекция и созревание доминантного фолликула [3].

Зависимость первых двух этапов от гипофизарных гонадотропинов, преимущественно от ФСГ, является не прямой и скорее опосредована внутрияичниковыми факторами, и лишь последний этап напрямую регулируется гипофизом. Точное время роста фолликулов от примордиальной стадии до овуляции трудно установить, что в первую очередь связано со сложностью определения начала роста и дифференцировки фолликулов, а также достаточной продолжительностью начальных этапов роста фолликула. По различным данным, гормонально-независимый этап роста фолликулов длится от 180 до 300 суток и гормонально-зависимый до 50 суток [5, 12].

Особый интерес вызывает механизм выхода фолликулов из состояния покоя. Факторы, определяющие начало роста и дифференцировки примордиальных фолликулов, до сих пор не определены, однако ряд авторов высказывают предположение о том, что это некий внутрияичниковый гормонально-независимый фактор, связанный с образованием межклеточных контактов и поддерживающий фолликулы в состоянии покоя. **Коннексин 43** – важный фактор, регулирующий формирование фолликулов, отвечающий за установление контактов между клетками гранулёзы и ооцитом. Культивирование отделенных друг от друга фолликулов в среде ведет к их росту и дифференцировке. Эти данные позволяют предположить, что потеря межклеточных контактов может быть пусковым фактором начала дифференцировки. Данная теория получила название теории латеральной спецификации (lateralspecification) [9]. Согласно данной гипотезе, в рост идут те фолликулы, которые потеряли боковой контакт с соседними фолликулами, и обычно рост фолликулов происходит

по краю яичника, а также в районе недавно образовавшегося желтого тела. Как один из кандидатов на роль этого фактора, отвечающего за потерю межклеточных контактов и начала дифференцировки, был предложен продукт экспрессии гена Notch, один из вариантов которого был выделен из яичника мыши [11].

В последние годы всё большее значение приобретают цитокины и факторы роста – большая группа медиаторов белковой природы, разнообразных по размеру и функции. Они являются высокопотентными белками, активными в пиковых концентрациях. Цитокины и факторы роста инициируют широкий спектр биологических эффектов и рассматриваются как трансмиттеры межклеточных взаимодействий. Наиболее значимые паракринные регуляторы пролиферативных процессов в клетках эпидермального происхождения представлены семействами инсулиноподобного фактора роста (IGF), эпидермального фактора роста (EGF) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [18, 19, 27].

Семейство IGF. Инсулиноподобные факторы роста I и II представляют собой одноцепочечные полипептиды, являясь регуляторами роста и дифференцировки самых различных клеток. Биологическое действие этих агентов опосредуется мембранными рецепторами IGF-1 и IGF-2, кроме того они взаимодействуют с инсулиновыми рецепторами. Местом синтеза IGF в яичниках являются клетки гранулезы, потенцируют действие гонадотропинов, усиливая их стероидогенную активность. Биологическая активность инсулиноподобных факторов роста регулируется связывающими их протеинами (ИПФРСР), их концентрация увеличивается прогрессивно с ранней до поздней лютеиновой фазы и особенно высока в децидуальной слизистой при беременности, что доказывает антимитогенное их действие. Так, при гиперпластических процессах, на фоне гиперэстрогении отмечено снижение уровня данных протеинов, а значит, повышение митогенной активности инсулиноподобных факторов роста. Содержание ИПФРСР регулируется инсулином, при повышении уровня которого отмечается снижение синтеза ИПФРСР, а, следовательно, рост активности инсулиноподобных факторов роста [5, 18, 23]. Гиперинсулинемия независимо от гонадотропных гормонов оказывает стимулирующее действие на рост яичников и стероидогенез.

Крайне важной представляется роль IGF-1 и IGF-2 в фолликулогенезе, селекции доминантного фолликула и атрезии фолликулов. В исследованиях последних лет выяснилось, что высокие концентрации IGF-1 и IGF-2 способствуют воздействию ФСГ на клетки гранулезы. В атретических фолликулах наблюдается повышенная концентрация протеинов, связывающих инсулиноподобные факторы роста, и в первую очередь ИПФРСР-4 [27]. Однако действие этого фактора в яичниках может быть заблокировано специфической протеазой, которая недавно выделена из клеток гранулезы фолликулов и желтого тела

человека. Специфической протеазой к ИПФРСР-4 оказался протеин, ранее известный как ассоциированный с беременностью сывороточный белок А (pregnancy-associated plasma protein-A — PAPP-A) [20]. Тонкое взаимодействие IGF-1 и IGF-2, а также белков, связывающих эти факторы, и их протеаз является важным направлением в изучении фолликулогенеза, а также таких состояний, как синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность и овариальная стимуляция.

В работе N. Sugino (1999) доказано, что инсулиноподобный фактор роста-I стимулирует образование в желтых телах β -рецепторов эстрогенов, которые повышают восприимчивость клеток желтых тел к экзогенным эстрогенам, что приводит к гипертрофии желтых тел [27]. Клетки желтых тел находятся на конечной стадии градиента зрелости, это функционально зрелые клетки, в которых обнаруживают несколько тканеспецифических признаков, включая рецепторы к лютеинизирующему гормону и способность синтезировать и секретировать большие количества стероидов.

Учитывая особую роль IGF-1 в селекции доминантного фолликула были проведены эксперименты на моноовуляторных животных – коровах и лошадях. Выяснилось, что введение IGF-1 во второй по размеру после доминантного фолликул лошади приводило к повышению концентрации активина А, эндотелиального фактора роста в этом фолликуле, а эти факторы, в свою очередь, поддерживают статус доминантного фолликула. Также уменьшалась концентрация андростендиона и протеина, связывающего IGF-1. Появились работы, в которых дано описание мышей с выключенными генами IGF-1 и рецептора к нему. У таких животных с тройной направленной мутацией наблюдается уменьшение величины гонад, а также реверсия пола с мужского фенотипа на женский [3, 4, 25]. Схожей функцией обладает и IGF-2. Показано, он увеличивает действие ФСГ на рост преантральных фолликулов человека.

Релаксин (Р), наряду с инсулином и инсулиноподобными факторами роста, относится к инсулиновому суперсемейству. Как и другие пептиды инсулинового суперсемейства, Р оказывает регуляторное влияние на функциональную активность эффекторных систем клетки, в том числе цАМФ-зависимых. У женщин Р вырабатывается желтым телом, в молочных железах, а во время беременности плацентой, хорионом и децидуальной оболочкой. Уровни Р растут после овуляции за счет продукции желтого тела, в отсутствие беременности они снижаются перед менструацией. Продукция Р *in vitro* культурой гранулезных клеток пациенток является прогностическим фактором успешной имплантации в циклах ЭКО-ПЭ (ПЭ – перенос эмбрионов в полость матки после ЭКО), что подтверждает гипотезу о вовлечении Р в процесс имплантации и позволяет считать низкий уровень Р одной из причин невысокой эффективности ЭКО. Благодаря тому, что Р регулирует широкий

спектр физиологических процессов в организме человека, он рассматривается как перспективный лекарственный препарат для лечения заболеваний репродуктивной, сердечно-сосудистой и нервной систем. При эндометриальном раке повышенная экспрессия R связана с более высокой инвазивностью опухоли и с плохим прогнозом [8, 17].

Семейство EGF характеризуется наличием во внеклеточном домене участков, богатых цистеином, и включает в себя эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста- α , амфирегулин, герегулин (новый дифференцировочный фактор), гепарин-связывающий EGF-подобный ростковый фактор и некоторые другие.

Эпидермальный фактор роста относится к наиболее мощным стимуляторам клеточной пролиферации. Он обнаружен в клетках гранулезы, стромальных клетках эндометрия, молочных железах и других тканях, обладает онкогенным эффектом в эстроген-зависимых тканях (эндометрий, молочные железы). Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста часто является неблагоприятным фактором прогноза течения различных опухолей эпителиального происхождения, в частности, при серозном раке яичников [2].

EGF и TGF- α играют важную роль в пролиферации клеток гранулезы антральных фолликулов, размером от 1 до 5 мм, и в то же время защищают фолликулы от воздействия на их гранулезу ФСГ. Этот механизм позволяет фолликулам достаточно долго находиться на данной стадии, например, при беременности и при длительном воздействии агонистов люлиберина (при лечении эндометриоза и миомы матки), а также способствует формированию пула данных фолликулов. Снижение концентрации EGF и TGF- α в фолликулах более 4—5 мм в диаметре позволяет ФСГ воздействовать на гранулезу этих фолликулов [17, 18]. В то же время концентрация TGF- β с увеличением диаметра фолликула от 2 до 20 мм возрастает, что позволяет говорить об антагонизме между воздействием на гранулезу фолликулов EGF и TGF- α , с одной стороны, и TGF- β , с другой [2, 3, 4].

Семейство TGF. TGF- β описан около 20 лет назад как вещество, способное вызывать трансформацию клеток в культуре некоторых линий фибробластов. В настоящее время семейство трансформирующего фактора роста- β представлено пятью близкими по структуре белками. При связывании TGF- β с рецептором стимулируется пролиферация клеток. В других случаях, используя те же рецепторы, но ингибируя транскрипцию гена *cdk4*, происходит подавление роста клеток [7].

В первую очередь следует сказать, что процессы возникновения первичных половых клеток и их миграция происходит под воздействием **Vmp8b**, которые относятся к суперсемейству факторов роста TGF- β , и при участии коннексина 43, который отвечает за образование щелевых межклеточных контактов. У мышей с направленной мутацией в гене,

кодирующим коннексин 43, не образуется предшественников половых клеток (оогоний) [30]. Коннексин 43 участвует в образовании межклеточных контактов как между клетками гранулезы, так и между клетками гранулезы и ооцитом. Также коннексин 43 участвует в процессах атрезии фолликулов. Похожим действием обладает и **Vmp4**, участвующий в образовании первичных половых клеток, стероидогенезе в клетках гранулёзы и жёлтого тела[21].

В середине 90-х годов XX века был выделен фактор, вызывающий образование первичного и вторичного фолликула. Им оказался гликопротеин **Vmp15 (CDF-9)**, схожий по своей структуре с трансформирующим фактором роста β , с молекулярной массой от 15,6 до 21 кДа. Была предложена теория градиента CDF-9, согласно которой высокая концентрация этого фактора в клетках кумулюса определяет такие свойства данного типа клеток гранулезы, как высокая митотическая активность, экспрессия инсулиноподобного фактора роста I, синтетазы гиалуроновой кислоты второго типа, циклооксигеназы второго типа. В то же время более низкая концентрация CDF-9 в клетках пристеночного слоя гранулезы вызывает экспрессию рецептора к ЛГ, цитохрома P450 ароматазы, экспрессию kit-лиганда и активатора плазминогенаурокиназного типа [7]. Мыши, мутантные по CDF-9, страдают гипергонадотропным гипогонадизмом. Яичники этих животных содержат первичные фолликулы, однако клеток теки обнаружено не было [24]. Эти данные позволяют сделать вывод, что фактор ооцита CDF-9 играет важную роль в фолликулогенезе, в росте и дифференцировке клеток гранулезы, а также в формировании клеток теки. Экспрессия гена этого фактора необходима для формирования фолликула, а также для начала роста первичных фолликулов. У человека были описаны случаи овариальной дисгенезии у пациенток с мутацией в данном гене [3].

Ещё одним представителем семейства трансформирующего фактора роста- β является **ингибин** – пептид с молекулярной массой 32 кДа., образующийся в клетках гранулезы фолликула. Ингибин участвует в регуляции секреции ФСГ, тормозя ее, подобно эстрадиолу, по сходному механизму обратных связей [7]. Образование ингибина возрастает к овуляции под влиянием ФСГ, а достигнув максимума, тормозит его выделение. Ингибин относится к интраовариальным факторам овуляции, сходным с факторами роста [14]. Различают ингибинтипов А и В. Нарушение активности ингибина ведет к нарушению активности созревания фолликулов. Еще одним регулятором может быть **проингибин**. Этот фактор обладает антипролиферативной функцией и локализуется преимущественно в митохондриях. Проингибин экспрессируется в ооцитах начиная со стадии примордиального фолликула до антральной стадии, а также в клетках гранулезы, теки и желтого тела. Возможная функция этого фактора заключается в регуляции процессов атрезии фолликула [3, 28].

Антимюллеровый гормон является важным регулятором репродуктивной системы человека и относится к суперсемейству TGF- β . В женском организме этот фактор вырабатывается клетками гранулезы растущих фолликулов, от стадии первичного фолликула до стадии малых антральных. Уровень данного гормона не определяется в сыворотке девочки до 32 недели внутриутробного развития, после рождения он низкий, повышается к пубертатному периоду и определяется в крови вплоть до менопаузы, во взрослом состоянии продуцируется клетками гранулезы фолликулов [14]. Во-первых, антимюллеровый гормон блокирует выход примордиального фолликула из покоящегося пула и является антагонистом таких стимулирующих этот процесс факторов, как kit-лиганд и Vmр15, а также базального фактора роста фибробластов и фактора роста нервов. Во-вторых, антимюллеровый фактор отвечает за защиту преантральных и мелких антральных фолликулов от нежелательного воздействия на них ФСГ. Вероятным механизмом действия этого гормона является блокирование в клетках гранулезы фермента ароматазы. В организме самок мышей была выявлена еще одна функция этого гормона – подавление процесса мейоза в ооцитах. У самок с повышенной экспрессией гена антимюллерового гормона наблюдается отсутствие матки и маточных труб, дегенерация яичников [3, 16]. Показано, что концентрация этого гормона с молекулярной массой около 72 кДа мало зависит от фазы цикла и, возможно, отражает число фолликулов, находящихся в базальной фазе роста. Это делает данный гормон уникальным маркером старения яичников и овариального резерва, а также позволяет говорить о его ценности в диагностике синдрома поликистозных яичников [6].

Активин – гормон, который принадлежит к суперсемейству TGF- β . Активин, также как и ингибин, состоит из двух субъединиц. Гормон синтезируется в фолликулах. В клетках гранулезы он повышает активность ароматазы и угнетает синтез прогестерона. Активин стимулирует секрецию ФСГ. Для активина и ингибина описаны 2 связывающих белка: фоллистатин и α 2-макроглобулин. Активин А ингибирует рост сосудистого эндотелия, вместе с TGF β может угнетать рост капилляров во время инвазии трофобласта, модулирует секрецию эндотелиальных клеток. Было показано, что активин имеет диагностическую значимость в качестве предиктора преэклампсии, преждевременных родов и при различных онкологических заболеваниях. Уровни ингибина А и активина А значительно повышаются при преэклампсии (начиная с ~30 недели гестации) в сравнении с контрольной группой того же срока гестации. Концентрация активина А снижена в 3 раза при гипертензии беременных (26–39 недели гестации). Предполагают, что нарушение баланса между ингибином и активином впоследствии приводит к неконтролируемому росту клеток и формированию опухоли [14].

Также в ооците продуцируются морфогенетический протеин кости 15 и 6, фактор роста фибробластов 8, ТФР- β 2. Роль этих факторов в фолликулогенезе еще недостаточно определена и ждет дальнейших исследований [1, 4, 5, 6, 9, 13, 21, 22].

Базальный рост (рост до стадии антрального фолликула 4-го класса). Эта стадия, несмотря на то, что продолжается около двух менструальных циклов (около 65 дней), является также малоизученной, и лишь немного известно о факторах, определяющих рост фолликулов на данной стадии. По данным гистологического исследования, в начале этой фазы преантральные фолликулы, размером 0,1—0,2 мм и содержащие около 3,5 тыс. клеток гранулезы, начинают активно расти. Происходит процесс дифференцировки гранулезы на клетки предшественники пристеночного слоя и кумулюса, постепенно образуются лакуны, которые затем объединяются и образуют антральную полость.

Селекция и созревание доминантного фолликула. Данный этап фолликулогенеза можно разделить на следующие этапы: формирование пула малых антральных фолликулов и их рост, селекция доминантного фолликула и собственно овуляция. Гормонально-зависимая стадия фолликулярного роста начинается в конце лютеиновой фазы цикла, когда снижение уровня эстрадиола, прогестерона и ингибинов А и В вызывает повышение уровня ФСГ. Под воздействием этого подъема фолликулы 5-го класса, размером около 2—5 мм в диаметре, начинают интенсивно расти. В последние годы сложное взаимодействие различных факторов роста и цитокинов на этапе созревания доминантного фолликула было изучено подробно.

Большое значение в последние годы уделяется **васкулярному эндотелиальному фактору роста**. Выяснилось, что рост сосудов и васкуляризация играют важнейшую роль в росте доминантного фолликула. Исследования с помощью цветной доплерультрасонографии показали, что только фолликулы с хорошей васкуляризацией способны продуцировать жизнеспособные ооциты в программах ЭКО. Сосудистый эндотелиальный фактор роста обладает мощным митогенным эффектом для эндотелиальных клеток, усиливает проницаемость сосудов, участвует в ангиогенезе. Установлено, что гемодинамические процессы в яичниках зависят от уровня гормональной стимуляции. Показано, что показатели кровотока имеют специфические особенности при различных формах дисфункции яичников, что позволяет использовать исследование гемодинамики яичников в комплексе с гормональными исследованиями с целью ранней диагностики нарушений становления менструальной функции [14, 29]. Доказана ангиогенная стимуляция эстрадиола. Выявлена роль сосудистого эндотелиального фактора роста в функции клеток гранулезы преовуляторного фолликула. Экспрессия этого фактора роста повышена при эндометриозе, опухолях яичников [26].

Вероятно, определенное значение в процессах дифференцировки и пролиферации фолликулярного эпителия, а также – созревания ооцитов, овуляцию имеют эйкозаноиды, цитокины, оксид азота [4, 5, 6]. Так, цитокины макрофагов модулируют стероидогенез в яичниках, снижая стимулируемую гонадотропином секрецию стероидов [8]. Основными цитокинами яичников являются интерлейкин I, II, VI и VIII, интерферон, фактор некроза опухолей и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [6, 15]. Роль цитокинов в фолликулогенезе до конца не изучена, однако известно, что интерлейкин-1 β является антиапоптотическим фактором, вызывая продукцию в гранулезепреовуляторных фолликулов оксида азота [7]. Исследования влияния тромбоцитарного фактора роста на фолликулогенез показало, что последний ускорял переход примордиальных фолликулов крыс в первичные фолликулы. Антитела к данному фактору подавляли его действие. Также, показано стимулирующее влияние активина А на фолликулогенез у неполовозрелых мышей, рекомбинантного фактора-9-роста и дифференцировки, усиливающего рост и дифференцировку ранних овариальных фолликулов [10].

Необходимым условием полноценного завершения гаметогенеза является формирование зрелого (преовуляторного) фолликула, представляющего собой систему функционально связанных друг с другом элементов: ооцита, клеток зернистого слоя, теки, фолликулярной жидкости и капилляров фолликула. В частности, прекращение размножения оогоний и вступление половых клеток в мейоз связано с индуктивными влияниями со стороны эмбриональной *rete ovarii* – структуры мезонефрального происхождения. Эти влияния обусловлены продукцией ее элементами специального фактора, условно обозначенного на основании способности индуцировать мейоз в половых клетках, культивируемых вне организма гонад **мейоз-индуцирующим веществом** [3]. Установлено наличие и другого, противоположного по действию фактора – **мейоз-превентивного**, вызывающего остановку мейоза на стадии диплотены. Мейоз-индуцирующий фактор является липидом, сходным по структуре с прогестероном, а мейоз-превентивный – белком [3]. Роль мейоз-регулирующих факторов в значительной степени помогает понять неясные вопросы регуляции половой дифференцировки, возможности управления развитием пола, позволяет по-новому подойти к решению ряда ранее не известных явлений, наблюдаемых при нарушении развития половых желез человека, в частности – при дисгенезии гонад. После полной изоляции половых клеток от окружающей среды с момента образования примордиального фолликула соматические элементы начинают продуцировать преимущественно мейоз-превентивное вещество.

Таким образом, начальные стадии фолликулогенеза обеспечиваются собственными (внутрияичниковыми) регуляторными механизмами, от экспрессии и взаимоотношения которых зависит важнейшая функция женского организма – репродукция.

Список литературы

1. Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г. Простагландины и репродуктивная система женщины. – Киев: Здоровье, 1998. – 165 с.
2. Антонеева И. И., Петров С. Б. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника // Онкология. – 2008. – Т.10, №2. – С. 234-237.
3. Боярский К. Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза // Проблема репродукции. – 2006. – №4. – С. 26–37.
4. Боярский К. Ю. Молекулярные основы формирования фетального яичника и получение гамет из стволовых клеток (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2004. – №10 (5). – С. 15-21.
5. Дубровина С. О. Апоптоз в яичниках // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 33-37.
6. Манухин И. Б., Высоцкий М. М., Горюн С. В. и др. Состояние апоптоза и пролиферативной активности при опухолях яичников // Пробл. репродукции. – 2006. – С. 71-72.
7. Матвеева Н. Ю. Апоптоз и оксид азота в развитии нейронов сетчатки. – Владивосток: Медицина ДВ, 2006. – 216 с.
8. Abel M. H., Wootton A. N., Wilkins V. The effect of a null mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene on mouse reproduction // Endocrinology. – 2000. – V.141. – P.1795 - 1803.
9. Ackert C. L., Gittens J. E., O'Brien M. J. Intercellular communication via connexin 43 gap junctions is required for ovarian folliculogenesis in the mouse // Dev Biol. – 2001. – V.233. – P.258- 270.
10. Bayne R. A., Martins da Silva S. J., Anderson R. A. Increased expression of the FIGLA transcription factor is associated with primordial follicle formation in the human fetal ovary // Mol Hum Reprod. – 2004. – V.10. – P.373-381.
11. Ben-Shlomo I., Vitt U., Hsueh A. Perspective: The ovarian kaleidoscope database - II. Functional genomic analysis of an organ-specific database // Endocrinology. – 2002. – V.143. – P.2041. –2044.

12. Birk O. S., Casiano D. E., Wassif C. A. The LIM homeobox gene Lhx9 is essential for mouse gonad formation // *Nature*. – 2000. – V.403. – P.909-1001.
13. Briton-Jones, C. Changes in ratio of Bax and Bcl-2 mRNA expression and their cellular localization through-out the ovulatory cycle in the human oviduct // *Assist. Reprod. Genet.* – 2006. – Vol. 23. №3. – P. 149-156.
14. Deffieux X. Antoine Inhibins, activins and anti-Mullerian hormone: structure, signalling pathways, actions and clinical relevance in assisted reproductive therapy// *Gynecologie Obstetrique&Fertilite*. – 2003. – V.31. –P.900–911.
15. Di Pasquale E., Beck-Peccoz P., Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene // *Am J Hum Genet.* – 2004. – V.75.– P.106- 111.
16. Fan Q. R., Hendrickson W. A. Structure of human follicle-stimulating hormone in complex with its receptor // *Nature*. – 2005. – V.433. – P. 269- 277.
17. Furger C., Cronier L., Poirot C. Human granulosa cells in culture exhibit functional cyclic AMP-regulated gap junctions // *Mol Hum Reprod.* – 1996. – V.2. – P. 541-548.
18. Gaytan, F. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary // *J. Clin. Endocrinol. And Metab.* – 2003. – V.2. – P. 879-887.
19. Ginther O. J., Gastal E. L., Gastal M. O. Dose-response study of intrafollicular injection of insulin-like growth factor-I on follicular fluid factors and follicle dominance in mares // *BiolReprod.* – 2004. – V.70. – P.1063-1069.
20. Leo C., Vitt U., Hsueh A. The ovarian kaleidoscope database: an online resource for the ovarian research community // *Endocrinology*. – 2002. – V. 141. – P. 3052 - 3056.
21. Lawson K.A., Dunn N.R., Roelen B.A. Bmp4 is required for the generation of primordial germ cells in the mouse embryo/*GenesDev.* – 1999. – V.13. – P. 424-436.
22. McElreavey K., Salas-Cortes L. X-Y translocations and sex differentiation/ *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2001. – V.19. – P.1333-1339.
23. Nilsson E. E., Skinner M. K. Bone morphogenetic protein-4 acts as an ovarian follicle survival factor and promotes primordial follicle development // *Biol. Reprod.* – 2003. – V.69. – P.1265- 1272.

24. Otsuka F., Shimasaki S. A negative feedback system between oocyte BMP 15 and granulosa cell kit ligand: its role in regulating granulosa cell mitosis // PNASU. – 2002. – V.99. – P. 8060- 8065.
25. Oropeza A., Wrenzycki C., Herrmann D. Improvement of the developmental capacity of oocytes from prepubertal cattle by intraovarian insulin-like growth factor-I application // BiolReprod. – 2004. – V.70. – P.1634 - 1643.
26. Robker R. L., Richards J. S. Hormone-induced proliferation and differentiation of granulosa cells: a coordinated balance of the cell cycle regulators cyclin D2 and p27Kip1 // MolEndocrinol. – 1998. – V.12. – P.924 - 940.
27. Spicer L. J., Alvarez P., Prado T. M. Effects of intraovarian infusion of insulin-like growth factor-I on ovarian follicular function in cattle // DomestAnimEndocrinol. – 2000. – V.18. – P.265 - 278.
28. Thompson W. E., Asselin E., Branch A. Regulation of prohibitin expression during follicular development and atresia in the mammalian ovary // BiolReprod. – 2004. – V.71. – P. 282- 290.
29. Yao H. H., Matzuk M. M., Jorgez C. J. Follistatin operates downstream of Wnt4 in mammalian ovary organogenesis // DevDyn. – 2004. – V.230. – P.210- 215.
30. Ying Y., Liu X. M., Marble A. Requirement of Bmp8b for the generation of primordial germ cells in the mouse // Mol. Endocrinol. – 2000. – V. 14. – P.1053-1063.

Рецензенты:

Матвеева Н. Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Владивосток.

Маркина Л. Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Владивосток.