

Динамика формирования фолликулярного резерва яичников

М.В. Денисенко¹, М.А. Курцер², Л.Ф. Курило³

¹Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117209, Москва, Севастопольский просп., 24А;

²ГБУЗ г. Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117209, Москва, Севастопольский просп., 24А;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Любовь Федоровна Курило kurilo@med-gen.ru

В настоящем обзоре описан процесс фолликулогенеза от этапа формирования примордиального фолликула вокруг ооцита на стадии диплотены профазы I мейоза до преовуляторного фолликула, созревания ооцита и преобразования его хромосомно-ядрышкового комплекса в кариосферу. Кратко отмечены разногласия в литературе по терминологии фолликулярного резерва яичников и фолликулогенеза. Представлены возможности оценки состояния фолликулярной системы яичников.

Ключевые слова: яичник, овариальный резерв, ооцит, фолликул, митоз оогониев, мейоз в оогенезе, синдром преждевременной недостаточности яичников, эндометриоз

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-20-28

Trends in the formation of the ovarian follicular reserve

M. V. Denisenko¹, M. A. Kurtser², L. F. Kurilo³

¹Department of Obstetrics and Gynecology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 24A Sevastopol'skiy Prospekt, Moscow, 117209, Russia;

²Center for Family Planning and Reproduction, Moscow Healthcare Department; 24A Sevastopol'skiy Prospekt, Moscow, 117209, Russia;

³Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

This review describes folliculogenesis from the formation of a primordial follicle around the oocyte during the diplotene stage of prophase of meiosis I to that of a preovulatory follicle, maturation of an oocyte, and transformation of its chromosomal nucleolus complex into the karyosphere. It briefly highlights literature disagreements on the terminology of ovarian follicular reserve and folliculogenesis. The possibilities of evaluating the ovarian follicular system are given.

Key words: ovary, ovarian reserve, oocyte, follicle, oogonium mitosis, meiosis in oogenesis, premature ovarian failure, endometriosis

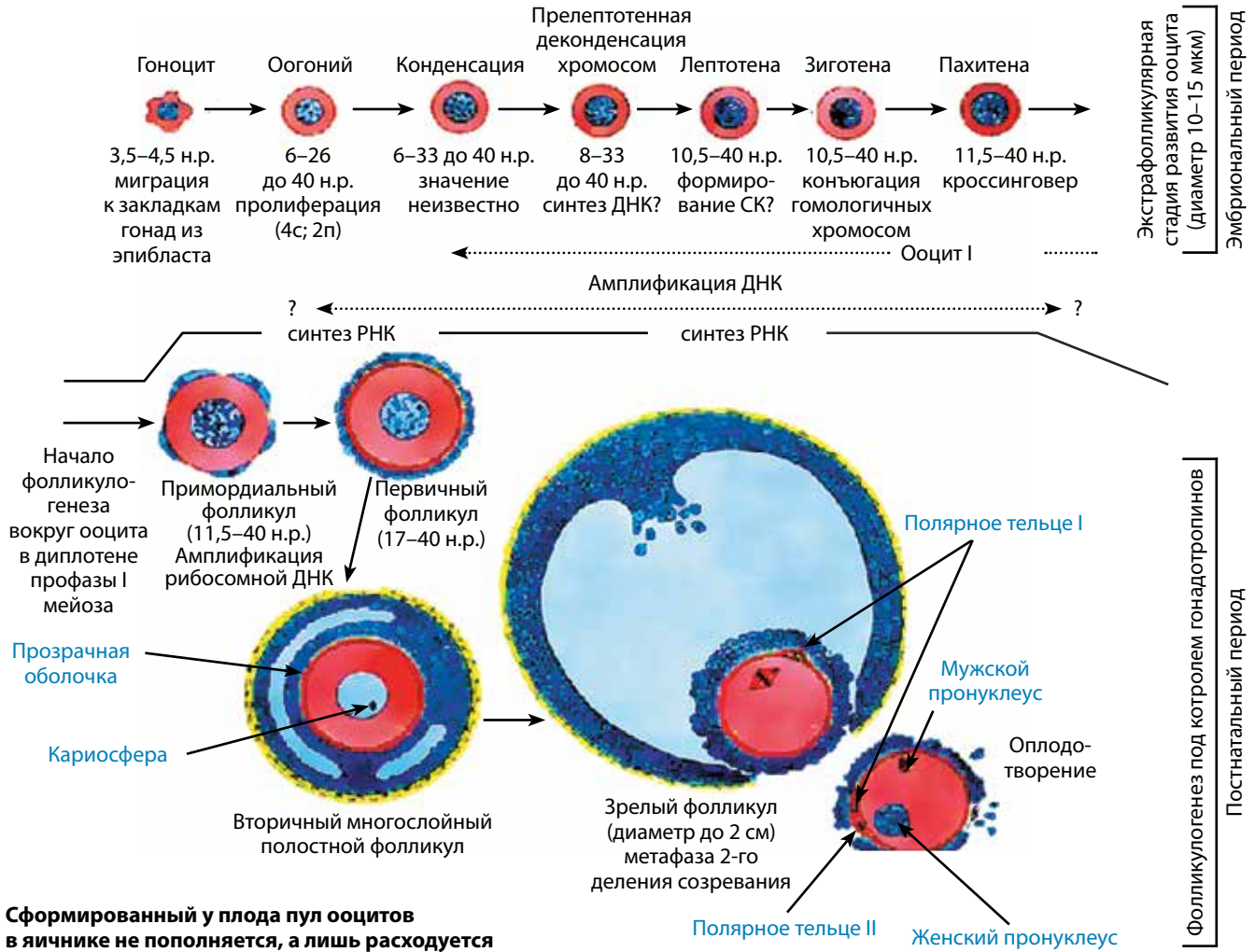
Под фолликулярным (овариальным) резервом подразумевают различные состояния фолликулярного аппарата яичников. Для определения резерва используют широкую терминологию. По мнению одних исследователей, фолликулярный резерв представлен примордиальными фолликулами, некоторые из которых в половозрелом периоде каждого менструального цикла регулярно вступают в фазу роста и созревания. По мнению других специалистов, овариальный резерв — это количество фолликулов в яичнике на разных стадиях их развития и созревания. Судьба фолликулов и заключенных в них ооцитов различна. Либо яйцеклетка завершает созревание и овулирует, либо ооцит и фолликул на разных этапах своего роста и созревания до овуляции вступают в дегенерацию (атрезию, апоптоз).

Кратко остановимся на современных представлениях о динамике и хронологии оогенеза, поскольку

закономерности развития яйцеклетки — ключевой процесс в фолликулогенезе [1–5].

Половые клетки (ПК) человека и различных видов млекопитающих животных проходят сложные длительные многостадийные процессы дифференцировки, которая обеспечивает развивающиеся гаметы исключительными возможностями. Только через гаметы передается уникальная генетическая и эпигенетическая информация о развитии нового организма следующим поколениям, что обеспечивает их формирование и функционирование. Такая экстраординарная потенция приобретает ПК при их формировании в эмбриогенезе.

Первичные ПК обособляются от соматических клеток в проксимальном участке эпибласта (в эмбриональной эктодерме при гастрюляции). ПК митотически делятся и мигрируют к зачаткам гонад (у эмбриона человека с 25-го дня развития). При анализе гамето-



Сформированный у плода пул ооцитов в яичнике не пополняется, а лишь расходуется

Примечание. СК – синаптомемный комплекс; н.р. – недели развития.

Схема оогенеза и фолликулогенеза человека [1, 7]

генеза у эмбрионов женского пола большинство исследователей определяют первичные ПК при их заселении в гонады как оогонии [1, 6]. После нескольких делений митозом в оогониях происходят прелептотенные преобразования хромосом (конденсация хроматина), и после их деконденсации протекает последний синтез ДНК [1, 7]. После этого ПК вступают как ооциты (первичные) на стадию лептотены профазы I мейоза. Далее они проходят важнейшие стадии развития: конъюгацию гомологичных родительских хромосом (у человека по 23 хромосомы от гамет отца и матери) на стадии зиготены профазы I мейоза и кроссингвер (обмен участками между гомологичными родительскими хромосомами) на стадии пахитены профазы I мейоза (см. рисунок). Такой обмен между родительскими хромосомами (сегментами участков гомологичных хромосом) представляет собой 1-й этап рекомбинации генетического материала от отца и матери. В ооците в анафазе I мейоза происходит 2-й этап, когда гомоло-

ги каждой сдвоенной хромосомы из 23 от матери (яйцеклетки) и 23 от отца (сперматозоида) распределяются к противоположным полюсам (ооцита первичного). При этом гомологичные хромосомы расходятся к противоположным полюсам, независимо к какому полюсу какой гомолог. Полная сегрегация (расхождение к полюсам 2-го деления мейоза) рекомбинировавших аллелей происходит в анафазе II, когда расходятся сестринские хроматиды [1]. Это обеспечивает в каждой развивающейся гамете (в ооците вторичном) формирование гаплоидного набора из случайного распределения каждой хромосомы независимо от других хромосом (и хроматид) отца и матери к противоположным полюсам. Таким образом, каждая формирующая геном ПК (после 2 делений в мейозе при однократном синтезе ДНК в прелептотене) является гаплоидной, уникальной по содержанию генов от 2 родителей. Такой многоэтапный процесс мейоза закреплен в эволюции, поскольку обеспечивает развивающиеся из этих гамет

организмы (сформированные при половом размножении) высокой устойчивостью, приспособляемостью к меняющимся условиям среды обитания. Никакие методы клонирования или иные проекты создания организмов вне полового размножения не обеспечивают такую высокую потенциальную жизнеспособность при высоком уровне естественного отбора.

При количественных исследованиях образования фолликулов у эмбрионов и плодов человека, коровы, мыши мы выявили, что в оогенезе формирование фолликулов в яичниках происходит вокруг ооцитов на стадии диплотены профазы I мейоза (см. рисунок) [1, 7–11]. В мире фолликулогенез изучали лишь на некоторых видах млекопитающих. При нормально протекающей беременности отмечают, что уже у 4-месячного плода человека создается пул примордиальных фолликулов в количестве 2–4 млн [2] или до 7 млн [5]. По данным A. Lass и соавт., к рождению у плода имеется 1 млн фолликулов, к периоду менархе – 250 тыс. [12]. Отмечают большую пропорцию ПК в фолликулах, которые вступают на разных стадиях развития в дегенерацию (апоптоз). У человека период роста, дальнейшего развития и созревания ооцита, заключенного в примордиальный фолликул на стадии диплотены профазы I мейоза, и самого фолликула до предовуляторного занимает примерно 85 дней [5].

Согласно общепринятой схеме оогенеза млекопитающих после завершения формирования примордиальных фолликулов заключенные в них ооциты переходят из стадии диплотены в стадию диктиотены (в примордиальном фолликуле). Хромосомы в них становятся более нитевидными (с редкими участками конденсации). Благодаря исходящим из них волокнистым петлям эти хромосомы называют хромосомами типа «ламповых щеток». Некоторые исследователи стадию диктиотены ошибочно относят к «состоянию покоя». В диктиотене показана высокая транскрипционная активность ооцитов, и большая часть продуктов их синтеза (белки, РНК и др.) остается в ооците для использования их после оплодотворения формирующимися зиготами и развивающимися затем эмбрионами.

Информация о механизмах индукции и регуляции формирования примордиальных фолликулов, а также их вступления в рост и созревание остается фрагментарной, хотя обсуждается в ряде публикаций [1, 3, 5, 10, 12–28].

Репродуктивные возможности женщины зависят не только от возраста, наличия и состояния фолликулярного состава яичников, но и от индивидуальных особенностей развития репродуктивной системы (особенности и период наступления менархе и менопаузы, перенесенные оперативные вмешательства, заболевания, в первую очередь с вовлечением органов половой системы), эндокринной и иммунной системы и от дру-

гих состояний, которые могут повлиять на различные этапы развития гамет (от первичных ПК до их миграции в гонады), на развитие и регулярность вступления ооцитов в диплотене (в фолликулогенез), ооцитов и фолликулов в период большого роста и созревания, на овуляцию, оплодотворяемость, доимплантационный период развития, а также на сложный и многоэтапный процесс имплантации, дальнейшие периоды развития эмбриона и плода, рождение. Вместе с тем развитие нового поколения зависит от генеративной возможности мужского и женского организмов родителей, от их ПК и половых желез [7–11, 14, 15, 25–35].

Прослежена зависимость вступления примордиальных фолликулов в процесс роста от возраста женщины [14]. Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на 2–4-й день менструального цикла (рассматривают как минимальный) необходим для формирования пула полостных (антральных) фолликулов и их реакции на воздействие гонадотропинов. Клетки гранулезы полостных фолликулов под влиянием ФСГ синтезируют ингибин В и эстрадиол. ФСГ регулирует рост и овуляцию преовуляторного фолликула [19].

При эндометриозе выявлены нарушение синтеза различных регуляторных белков, иммуноглобулинов, интерлейкинов, а также иммунологические нарушения (наличие антител к сперматозоидам, эндометрию, фосфолипидам), изменения цитокинов и факторов роста [24].

Исследования фолликулогенеза, фолликулярной системы яичника у человека фрагментарны. Не по всем показателям отработана возможность сравнения и оценки состояния фолликулярного резерва яичников человека с таковым у животных из-за индивидуальных, видовых особенностей, возрастных факторов.

На ооцитах преовуляторных фолликулов человека, зеленой мартышки, коровы и мыши мы наблюдали преобразование хромосомно-ядрышкового аппарата в ооцитспецифическую форму – кариосферу [1, 7–11, 27, 31, 32]. Последняя формируется путем конденсации хромосом вокруг ядрышка в ооцитах полостных предовуляторных фолликулов (табл. 1–4). Начало образования кариосферы и ее капсулы коррелирует с резкой инактивацией хромосомно-ядрышкового аппарата [30, 36–38]. Кариосфера ооцитов человека представляет собой комплекс ядерных ультраструктур: ядрышка, конденсированных хромосом, ядрышкоподобных телец (ЯПТ), кластеров интерхроматиновых гранул. Ооциты со сформированной кариосферой рассматривают как место хранения факторов созревания предшественника мРНК (пре-мРНК). Предполагают, что кариосфера, объединяясь с ядрышком и ЯПТ, обеспечивает компартиментализацию гетерогенной кариоплазмы и 3-мерной архитектоники ядра ооцитов на ключевом этапе их развития (перед оплодотворением

Таблица 1. Динамика роста фолликулов, ооцитов и их ядер и характеристика преобразований хромосомно-ядрышкового комплекса в яичниках человека [1, 7]

Фолликул	Количество измеренных фолликулов	Диаметр, мкм				Состояние хромосомно-ядрышкового комплекса ооцитов
		фолликула	ооцита	ядра	ядрышка	
Примордиальный	28	40,7 ± 1,1	38,5 ± 1,1	15,4 ± 0,4	2,9–3,6	Неравномерно деконденсированные тонкие нити хромосом проявляют тенденцию локализоваться вокруг ядрышка или распределены по всему ядру
Первичный однослойный	21	57,5 ± 2,5	33,3 ± 1,5	14,0 ± 0,7	2,0–6,0	Хромосомы имеют различную степень конденсации, хромомерное строение, рассеяны по всему ядру. В ядрышке выделяются вакуоли
Первичный 2–3-слойный	21	95,0 ± 5,4	52,5 ± 3,3	25,7 ± 1,1	5,9–6,0	Структура хромосом и ядрышка без особых изменений. Диаметр ядра увеличивается в 1,5 раза
Первичный многослойный без полости	24	220,0 ± 10,8	83,9 ± 2,9	24,6 ± 1,4	5,0–6,0	Хромосомы мелкодисперсные. Происходит интенсивная вакуолизация ядрышка. Формирование ЯПТ. Ядро достигает максимального размера
Вторичный многослойный с полостью на 1/2 объема фолликула	18	333,0 ± 28,6	82,5 ± 3,6	23,1 ± 1,2	5,0–9,0	Хромосомы мелкодисперсные. В крупном ядрышке размер и число вакуолей уменьшаются
Вторичный с развитой полостью	7	555,0 ± 39,3	82,6 ± 5,4	24,0 ± 1,7	6,0–8,0	Хромосомы мелкодисперсные, локализованы по всему ядру либо начинают конденсироваться и концентрироваться вокруг вакуолизированного ядрышка. Выявляются несколько ЯПТ разного диаметра
Вторичный с развитой полостью	9	1080 ± 102,5	94,1 ± 6,5	24,9 ± 2,3	7,0–10,0	Поведение и структура хромосом и ядрышка ооцитов аналогичны изменениям, отмеченным у предыдущей группы фолликулов
Вторичный с развитой полостью	10	2495,2 ± 231,0	96,3 ± 3,4	25,7 ± 0,93	6,0–10,0	Поведение и структура хромосом и ядрышка различны: хромосомы либо локализованы по всему ядру, либо конденсируются и концентрируются вокруг ядрышка. Выявляются ЯПТ разного диаметра. Кариосферогенез

и делениями дробления). Таким образом, уникальный способ передачи РНК от ооцитов эмбрионам, возможно, является выражением специфической морфологии компактных ЯПТ и их концентрацией с конденсированными хромосомами в ограниченном участке ядер ооцитов. При оплодотворении этот материал накопленной РНК перейдет в зиготу и эмбрионы млекопитающих [36–38].

Большинство исследователей при обсуждении вопросов и проблем фолликулообразования используют терминологию, которую ввел А. Gougeon. Под термином «фолликулогенез» он рассматривает «тонко устроенный процесс прогрессивной дифференцировки во всех уровнях развития фолликулов» [5]. Подчеркивается, что фолликулогенез – классический эндокринологический процесс управления функцией яичников при участии лютеинизирующего гормона и ФСГ гипофиза, а также взаимодействия между фолликулярными клетками через участие в этом процессе ряда

соединений. Последние также включают в фолликулогенез факторы, обладающие паракринными, аутокринными, интракринными и эндокринными эффектами [14, 29, 39, 40]. Иногда ошибочно, по нашему мнению, за начало фолликулогенеза принимают момент перехода примордиальных фолликулов из их пула и вступление их в фазу роста и далее в фазу созревания. Ведь процесс формирования примордиальных фолликулов с участием ооцитов в диплотене – классическое явление фолликулогенеза.

Н. Peters объясняет фолликулогенез как «трансформацию растущих ооцитов и окружающих их клеток в малые фолликулы, под которыми подразумеваются примордиальные и первичные фолликулы» [41]. Подобные разногласия в определении такого важного в биологии развития и медицине явления, как фолликулогенез, существенно усложняют как определение терминов фолликулярного резерва и фолликулярного пула, так и понимание самого процесса фолликулоге-

Таблица 2. Динамика роста фолликулов, ооцитов и их ядер и характеристика преобразований хромосомно-ядрышкового комплекса в яичниках зеленой мартышки [7, 26]

Фолликул	Количество измеренных фолликулов	Диаметр, мкм				Состояние хромосомно-ядрышкового комплекса ооцитов
		фолликула	ооцита	ядра	ядрышка	
Примордиальный	13	26,0 ± 2,1	21,9 ± 2,7	11,8 ± 1,3	2,9–3,0	Ядра 2 типов: в одних хроматин собран в клубок в центре ядра, в других – распределен в виде неравномерно деконденсированных нитей по всему ядру
Первичный однослойный	7	42,9 ± 4,0	30,2 ± 1,8	13,4 ± 0,7	2,9–3,5	Биваленты неравномерно деконденсированы, в виде тонкофибрилярной сети распределены по ядру. Встречаются ооциты, в ядрах которых хромосомы собраны в рыхлый клубок
Первичный 2–3-слойный	13	100,9 ± 5,4	53,7 ± 1,5	13,4 ± 0,5	3,0–5,0	Подобны предыдущим типам фолликулов, но хромосомы более распущены
Первичный многослойный (4–6 слоев) бесполостной	13	222,4 ± 24,5	80,9 ± 3,0	17,9 ± 1,2	5,8–5,9	Хромосомы типа «ламповых щеток» распущены, отделяются от ядерной оболочки. Ядрышко вакуолизировано. Помимо крупного, имеются более 1–2 мелких ядрышек, ЯПТ, хромоцентры
Вторичный многослойный с полостью на 1/2 объема фолликула	5	470,6 ± 33,2	86,2 ± 5,1	24,6 ± 1,2	4,4–5,7	Подобно предыдущей стадии, но выявлена тенденция хромосом конденсироваться. Наблюдаются ЯПТ. Ядро ооцита достигает максимального размера
Вторичный полостной с тонким яйцеклеточным бугорком	11	820,5 ± 46,9	96,1 ± 5,0	22,8 ± 1,2	5,7–5,8	Хромосомы отходят от ядерной оболочки, концентрируются вокруг ядрышка. Имеется много ЯПТ. Ооцит достигает максимального размера
Вторичный созревающий полостной	8	944,7 ± 111,7	88,9 ± 4,1	растворение ядерной оболочки	7,0–10,0	Кариосферогенез, исчезновение ядерной оболочки либо диакинез, либо метафаза I

неза, состояния, характеристики, механизмов регуляции фолликулярной системы яичников. Мы под термином «фолликулогенез» понимаем процесс формирования примордиального фолликула вокруг ооцита в диплоте профазы I мейоза и дальнейший многостадийный процесс развития, роста и созревания ооцита и фолликула (от примордиального до предовуляторного) [1–7, 26, 27, 32]. Фолликулогенез в яичниках человека и млекопитающих животных развивается от антенатального периода до постменопаузы, когда фолликулы исчезают, поскольку заканчивается их пул, резерв [1–7, 26, 27, 32]. Причины гибели ооцита и фолликула разнообразны, к ним относят генные, хромосомные и эпигенетические факторы. Такую многопричинность перехода в дегенерацию можно рассматривать как проявление интенсивной биологически обоснованной селекции, т. е. этапа созревания и овуляции достигают единичные ооциты в фолликулах, а еще меньшее их количество достигает оплодотворения, доимплантационного развития и имплантации [1, 7–9, 25, 31–34].

Обсуждение неофолликулогенеза (J. Johnson и соавт., 2004) не входит в задачи данного сообщения. Однако отметим, что, несмотря на тщательное изучение

этой публикации и ее иллюстративного материала, не обнаружено никаких доказательств наличия дофолликулярных стадий, т. е. оогониев и заметных стадий дофолликулярного оогенеза (прелептотенной конденсации и деконденсации прохромосом, следующих за ними стадий лептотены, зиготены, пахитены и др.) (см. рисунок). Таким образом, в публикации не приведены убедительные доказательства неофолликулогенеза.

При наступлении полового созревания организма, становлении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, в рост и созревание вступает определенное количество ооцитов, заключенных в примордиальные фолликулы.

Был выполнен сравнительный количественный анализ состава (типов) и количества фолликулов яичников при различных гистологических формах эндометриоза. Установлено, что при кистозной и железисто-кистозной формах эндометриоза общее количество фолликулов яичника на разных стадиях их развития было снижено. У 4 из 18 женщин в возрасте 24–42 лет с железисто-кистозной формой эндометриоза яичника выявлены преовуляторные фолликулы, и ни у одной из 19 обследованных пациенток с кистозной фор-

Таблица 3. Динамика роста фолликулов, ооцитов и их ядер и характеристика преобразований хромосомно-ядрышкового комплекса в процессе созревания ооцитов в яичниках коров [7, 27]

Фолликул	Количество измеренных фолликулов	Диаметр, мкм				Состояние хромосомно-ядрышкового комплекса ооцитов
		фолликула	ооцита	ядра	ядрышка	
Примордиальный	14	30,4 ± 1,2	20,6 ± 1,1	11,2 ± 0,8	2,7–4,5	В одних фолликулах хромосомы собраны в клубок, а примембранная зона карิโอплазмы оптически пустая, в других – хромосомы находятся в неравномерно деконденсированном состоянии и в виде сети распределены по всему ядру
Первичный однослойный	11	40,1 ± 2,6	23,8 ± 1,7	12,0 ± 0,8	1,8–2,7	Тонкая сеть хроматина, пиронинофильное ядрышко с вакуолями разного размера
Первичный 1,5–3-слойный	18	46,1 ± 3,7	25,2 ± 1,6	11,9 ± 0,3	1,8–3,6	Хроматин подобен предыдущей стадии развития фолликулов, появляются фельген-положительные хромоцентры
Первичный многослойный (до 4–6 слоев) бесполостной	6	108,0 ± 10,4	42,0 ± 4,7	16,3 ± 2,1	2,7–3,6	На тонкодеконденсированных хромосомах слабо выявляется реакция Фельгена
Вторичный с полостью 1/2 объема фолликула	17	294,7 ± 13,5	64,2 ± 3,8	24,4 ± 1,5	3,5–13,3	Тонкодеконденсированные хромосомы, вакуолизированные ядрышки, в карิโอплазме находятся белковые гранулы
Вторичный полостной (тонкий яйценосный бугорок)	17	1442,5 ± 202,1	94,0 ± 4,0	29,0 ± 1,5	5,4–9,0	Хромосомы начинают конденсироваться и концентрироваться вокруг ядрышка, в котором снижается вакуолизация
Вторичный созревающий	20	12250,0 ± 329,2	92,5 ± 3,2	24,3 ± 1,0	–	Ядро в 1 из 3 состояний: 1) кариосферогенез; 2) диакинез; 3) метафаза

мой заболевания не были обнаружены созревающие фолликулы [28].

Были изучены уровни базального ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ) у женщин на протяжении 5 лет до начала менопаузы. Выявлено, что очень низкие уровни обоих гормонов – достоверные маркеры, свидетельствующие о периоде наступления последней менструации. Причем АМГ является наиболее достоверным показателем [42].

В последние годы АМГ был предложен как показатель наличия фолликулов у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). ПНЯ – гетерогенное состояние, которое характеризуется аменореей и менопаузальным уровнем ФСГ у женщин до 40 лет [43]. При сравнении уровня АМГ с данными анализа состояния фолликулов в биоптатах яичников у 48 пациенток с ПНЯ и нормальным кариотипом выяснили, что уровень АМГ был значительно выше у женщин, у которых в биоптате было более 5 фолликулов [18, 19]. При иммуногистохимическом исследовании экспрессии АМГ клетками гранулезы фолликулов было обнаружено, что у пациенток с ПНЯ уровень выделения АМГ преантральными фолликулами находится в пределах нормы, однако в антральных фолликулах он снижен. Авторы сделали вывод о важности измерения

уровня АМГ как маркера наличия персистирующих фолликулов у пациенток с ПНЯ [42, 44].

Впервые был проведен детальный анализ оогенеза и фолликулогенеза у человека в зависимости от возраста и фазы менструального цикла. Определена зависимость между степенью развития фолликула и размером ооцита и его ядра, а также состоянием его хромосомно-ядрышкового комплекса [1, 7].

Л.Ф. Курило [1, 7] и З.Ш. Схиртладзе [22] проследили закономерность между количеством примордиальных фолликулов в 1 поле зрения и возрастом женщины: в возрасте 18–35 лет число примордиальных фолликулов составило $7,5 \pm 2,5$, в возрасте 36–55 лет – 1 ± 1 ($\times 240$).

Был выполнен сравнительный анализ фолликулов в биоптатах яичников, полученных при диагностической лапароскопии и лапаротомии по показаниям трубного бесплодия или миомы матки у женщин 19–45 лет. Сравнили базальный уровень ФСГ, объем яичников и количество фолликулов в 1 мм³ ткани яичников. Было выявлено, что женщины с трубным фактором бесплодия и необъяснимым бесплодием имели разное количество фолликулов в единице объема яичника (9,5 и 5,5 соответственно), женщины младше 35 лет – меньший объем яичника и большую плотность фол-

Таблица 4. Динамика роста фолликулов, ооцитов и их ядер и характеристика преобразований хромосомно-ядрышкового комплекса в яичниках мыши [7–9]

Фолликул (стадия развития по Педерсену и Петерс, 1968)	Количество измеренных фолликулов	Диаметр, мкм				Состояние хромосомно-ядрышкового комплекса ооцитов
		фолликула	ооцита	ядра	ядрышка	
Примордиальный (стадия II)	6	22,0 ± 2,0	15,0 ± 1,0	10,0 ± 1,0	2,5 ± 0,1	Неравномерно деконденсированные хромосомы располагаются по всему ядру и локализуются вокруг гомогенного ядрышка
Первичный однослойный (стадия IIIa, IIIб)	6	46,0 ± 7,0	26,0 ± 2,0	13,0 ± 1,0	3,0 ± 0,1	Прогрессирующая деконденсация хромосом
Первичный 2–3-слойный с 1 лакуной (стадия IV–Va)	6	87,0 ± 7,0	48,0 ± 3,0	19,0 ± 1,0	5,0 ± 0,3	Происходит активный рост ооцита, фолликула, его ядра и ядрышка. Заметных изменений в состоянии хроматина не отмечено
Первичный 4–5-слойный с 1–2 лакунами (стадия Vб)	6	116,0 ± 4,0	57,0 ± 2,0	23,0 ± 1,0	5,9 ± 0,6	Хроматин более дисперсный, выявляется его локализация радиально от ядрышка к ядерной мембране. Ядро достигает максимального размера
Вторичный с 2–3 полостями (стадия VI)	6	179,0 ± 12,0	64,0 ± 1,0	21,0 ± 1,0	7,2 ± 0,6	Конденсация хроматина, секреция вакуолизированного ядрышка
Вторичный с полостью на 1/2 объема фолликула (стадия VII)	6	255,0 ± 4,0	ст. 7a 67,0 ± 2,0 ст. 7б 64,0 ± 1,0	21,0 ± 1,0	8,7 ± 0,3	Ооциты достигают максимального размера. Хромосомы проявляют тенденцию локализоваться вокруг ядрышка
Зрелый, полость более 1/2 объема фолликула (стадия VIII)	6	331,0 ± 27,0	62,0 ± 1,0	20,0 ± 1,0	8,6 ± 0,6	Формирование хромосом в виде хроматиновой массы (кариосферы) вокруг ядрышка. Переход ооцита в диакинез и затем в метафазу I деления созревания

ликулов в единице объема гонады, женщины старше 35 лет – сниженный овариальный резерв. Была отмечена возможность использования биопсии яичников при обследовании женщин с бесплодием старшей возрастной группы для получения информации о состоянии фолликулярного резерва гонад [12].

Проведен анализ роли биопсии яичника у пациенток с ПНЯ по сравнению с ультразвуковым исследованием (УЗИ) органов малого таза. У 61 пациентки в возрасте 15–39 лет (средний возраст 26 лет) исследовали уровни ФСГ, эстрадиола, ингибина В, подсчитывали число антральных фолликулов при УЗИ и проводили гистологический анализ биоптатов. По данным УЗИ наличие фолликулов подтвердили гистологически у 56 % пациенток. По результатам гистологического анализа биоптатов пациенток разделили на 2 группы: с малыми по объему яичниками без фолликулов и с нормальными по объему яичниками со сниженным количеством фолликулов [18]. Для сравнения были изучены биоптаты 20 здоровых женщин. Установлено, что произвольная биопсия дает возможность достовер-

ной оценки фолликулярного резерва у пациенток с ПНЯ, особенно при размере фолликулов < 2 мм.

Для получения четкого представления о роли и информативности биопсии яичников в репродуктивной медицине были обследованы 50 женщин, которых разделили на 4 группы: с ПНЯ, с хронической ановуляцией, со сниженным овариальным резервом и условно контрольную группу [45]. В сыворотке крови всех пациенток определяли ФСГ, лютеинизирующий гормон и эстрадиол. Концентрация гормонов коррелировала с количеством фолликулов, обнаруженных в биоптатах яичников. У пациенток с ПНЯ определили существенное снижение количества примордиальных и растущих фолликулов. По выборке число примордиальных фолликулов было обратно пропорционально концентрации ФСГ в сыворотке крови и прямо пропорционально концентрации эстрадиола. Был сделан вывод о том, что биопсия яичников может быть информативным дополнительным критерием оценки овариального резерва фолликулов у женщин с ПНЯ [45].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Курило Л.Ф. Закономерности овоариогенеза и оогенеза млекопитающих. Deutschland: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. 280 с. [Kurilo L.F. Regularities of ovarioogenesis and oogenesis in mammals. Deutschland: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. 280 p. (In Russ.)].
2. Baker T.G. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1963;158:417–33.
3. Edson M.A., Nagaraja A.K., Matzuk M.M. The mammalian ovary from genesis to revelation. Endocr Rev 2009;30(6):624–712.
4. Gondos B. Oogonia and oocytes in mammals. In: The vertebrate ovary. Ed. by R.E. Jones, New York: Plenum Press, 1978. Pp. 83–120.
5. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. Endocr Rev 1996;17(2):121–55.
6. McLaren A. Germ and somatic cell lineages in the developing gonad. Mol Cell Endocrinol 2000;163(1–2):3–9.
7. Курило Л.Ф. Морфофункциональные характеристики оогенеза человека и млекопитающих. Дис. ... д-ра биол. наук. М.: Институт биологии развития РАН, 1985. 47 с. [Kurilo L.F. Morphofunctional properties of oogenesis in man and mammals. Thesis ... of doctor of biological sciences. Moscow: Institut Biologii Razvitiya RAN, 1985. 47 p. (In Russ.)].
8. Игнатъева Е.Л., Курило Л.Ф. Гистологическая оценка репродуктивной функции яичников половозрелых мышей после антенатального воздействия ингибитором белкового синтеза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1984;97(5):608–10. [Ignat'eva E.L., Kurilo L.F. Histological assessment of reproductive function of ovaries of the pubertal mice after antenatal treatment with protein synthesis inhibitor. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Journal of Experimental Biology and Medicine 1984;97(5):608–10. (In Russ.)].
9. Игнатъева Е.Л., Курило Л.Ф. Гаметотоксическое действие окситетрациклина на ранний антенатальный оогенез мышей в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Фармакология и токсикология 1984;47(5):75–7. [Ignat'eva E.L., Kurilo L.F. Gamete toxic action of oxytetracycline to early antenatal oogenesis of mice in experiments *in vivo* and *in vitro*. Farmakologiya i toksikologiya = Pharmacology and Toxicology 1984;47(5):75–7. (In Russ.)].
10. Курило Л.Ф., Леонов Б.В., Игнатъева Е.Л. и др. Некоторые морфофункциональные данные о фолликулярной системе яичника человека. В кн.: Современные аспекты изучения репродуктивной функции женщины. М.: Медицина, 1982. С. 36–46. [Kurilo L.F., Leonov B.V., Ignat'eva E.L. et al. Some morphofunctional data on follicular system of human ovary. In book: Modern aspects of female reproductive function research. Moscow: Meditsina, 1982. Pp. 36–46. (In Russ.)].
11. Курило Л.Ф., Леонов Б.В., Схиртладзе З.Ш. и др. Динамика ядерных преобразований в процессе роста и созревания ооцитов человека. В кн.: Тезисы докладов XIV Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. Кишинев: Медицина, 1983. С. 659–660. [Kurilo L.F., Leonov B.V., Skhirtladze Z.Sh. et al. Dynamics of nuclear transformations during the growth and maturation of human oocytes. In book: Abstracts of XIV Soviet Union Congress of Obstetricians and Gynecologists. Kishinev: Meditsina, 1983. Pp. 659–660. (In Russ.)].
12. Lass A., Silye R., Abrams D.C. et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women, a novel method to assess ovarian reserve. Hum Reprod 1997;12(5):1028–31.
13. Александрова Н.В., Марченко Л.А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы). Проблемы репродукции 2007;13(2):22–9. [Aleksandrova N.V., Marchenko L.A. Modern approaches to assessment of ovarian reserve in women with premature ovarian insufficiency (literature review). Problemy reproduktsii = Problems of Reproduction 2007;13(2):22–9. (In Russ.)].
14. Назаренко Т.А., Волков Н.И., Мишиева Н.Г., Соловьева Н.Г. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов 2005;(1):36–9. [Nazarenko T.A., Volkov N.I., Mishieva N.G., Solov'yova N.G. Assessment of ovarian reserve in women of reproductive age and its significance for the forecast of successful treatment of infertility. Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-urulugov = Journal of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists 2005;(1):36–9. (In Russ.)].
15. Faddy M.J., Gosden R.G. A mathematical model of follicle dynamics in human ovary. Hum Reprod 1995;10(4):770–5.
16. Tesarjik J., Kopecny V., Kurilo L.F. Pre-ovulatory RNA synthesis in human oocyte of large antral follicles. Histochem J 1984;16(4):438–40.
17. Maheshwari A., Fowler P.A. Primordial follicular assembly in humans – revisited. Zygote 2008;16(4):285–96.
18. Massin N., Gougeon A., Meduri G. et al. Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. Hum Reprod 2004;19(11):2555–60.
19. Massin N., Méduri G., Bachelot A. et al. Evaluation of different markers of the ovarian reserve in patients presenting with premature ovarian failure. Mol Cell Endocrinol 2008;282(1–2):95–100.
20. Meldrum D. Female reproductive aging – ovarian and uterine factors. Fertil Steril 1993;59(1):1–5.
21. Богданов Ю.Ф., Коломиец О.Л. Синаптономный комплекс – индикатор динамики мейоза и изменчивости хромосом. М.: КМК, 2007. 360 с. [Bogdanov Yu.F., Kolomiets O.L. Synaptonemal complex – indicator of dynamics of meiosis and chromosome variability. Moscow: KMK, 2007. 360 p. (In Russ.)].
22. Схиртладзе З.Ш. Морфофункциональное исследование ооцит-фолликулярной системы яичников женщины. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси: Грузинский государственный институт усовершенствования врачей, 1985. 21 с. [Skhirtladze Z.Sh. Morphofunctional research of oocytes-follicular system of women's ovaries. Autor's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Tbilisi: Gruzinskiy Gosudarstvennyy Institut Usovershenstvovaniya Vrachey, 1985. 21 p. (In Russ.)].
23. Теплякова Н.П., Курило Л.Ф., Сергеев В.А., Дьяконов Л.П. Анализ фолликулообразования в яичниках плодов крупного рогатого скота. Доклады ВАСХНИЛ 1984;(12):216–28. [Teplyakova N.P., Kurilo L.F., Sergeev V.A., D'yakonov L.P. Analysis of follicles formation in ovaries of fetuses of cattle. Doklady VASKHNIL = Reports of the All-Union Academy of Agricultural Sciences 1984;(12):216–28. (In Russ.)].
24. Шуляк Н.Ю. Фолликулогенез при различных формах эндометриоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», 2009. 25 с. [Shulyak N.Yu. Folliculogenesis at various forms of endometriosis. Autor's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow: Moskovskiy Gosudarstvennyy Mediko-stomatologicheskii Universitet, 2009. 25 p. (In Russ.)].
25. Курило Л.Ф., Козлова С.И., Жученко Л.А. Периконцепционная про-



- филактика врожденной и наследственной патологии. В кн.: Наследственные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 936 с. [Kurilo L.F., Kozlova S.I., Zhuchenko L.A. Periconceptual prevention of congenital pathology. In book: Congenital diseases. National Guideline. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 936 p. (In Russ.)].
26. Курило Л.Ф., Алексеева М.Л. Характеристика фолликулярной системы яичника зеленой мартышки в различные фазы менструального цикла. В кн.: Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих. Симферополь, 1983. С. 18–19. [Kurilo L.F., Alekseeva M.L. Profile of follicular system of the ovary of grass monkey at various stages of menstrual cycle. In book: Actual problems of development of man and mammals. Simferopol', 1983. Pp. 18–19. (In Russ.)].
27. Курило Л.Ф., Зеленина И.А., Схиртладзе З.Ш., Теплякова Н.П. Динамика роста и созревания ооцитов и фолликулов в яичниках коров. Биологические науки 1986;(10):45–52. [Kurilo L.F., Zelenina I.A., Skhirtladze Z.S., Teplyakova N.P. Dynamics of growth and maturation of oocytes and follicles in bovine ovaries. Biologicheskie nauki = Biological Sciences 1986;(10):45–52. (In Russ.)].
28. Курило Л.Ф., Михалева Л.М., Адамян Л.В. и др. Количественный анализ состава фолликулов при эндометриозе. Проблемы репродукции 2006;12(3):82–4. [Kurilo L.F., Mikhaleva L.M., Adamyan L.V. et al. Quantitative analysis of the contents of follicles at endometriosis. Problemy reproduktivnoy = Problems of Reproduction 2006;12(3):82–4. (In Russ.)].
29. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чукаели А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы). Журнал акушерства и женских болезней 2009;58(2):65–71. [Boyarskiy K.Yu., Gaydukov S.N., Chkuaseli A.S. Factors determining the ovarian reserve of a woman (literature review). Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Gynecological Diseases 2009;58(2):65–71. (In Russ.)].
30. De La Fuente R., Baumann C., Yang F., Viveiros M. Chromatin remodelling in mammalian oocytes Oogenesis. In book: The Universal Proces. 2010. Pp. 447–478.
31. Курило Л.Ф. О некоторых аспектах мейоза в оогенезе человека. В кн.: Генетика, биохимия и цитология мейоза. М.: Наука, 1982. С. 88–92. [Kurilo L.F. Some aspects of meiosis in human oogenesis. In book: Genetics, biochemistry and cytology meiosis. Moscow: Nauka, 1982. Pp. 88–92. (In Russ.)].
32. Курило Л.Ф. Способ диагностики генеративной потенции яичников (патент на изобретение № 2367949 от 03.04.2008). [Kurilo L.F. Method of diagnostic of generative potency of ovaries (patent for invention No. 2367949 dated 03.04.2008). (In Russ.)].
33. Курило Л.Ф. Проблемы и задачи охраны и прекоцепционной профилактики репродуктивного здоровья поколений. Андрология и генитальная хирургия 2008;(2):7–20. [Kurilo L.F. Problems and tasks of protection and preconceptional prevention of the reproductive health of generations. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2008;(2):7–20. (In Russ.)].
34. Курило Л.Ф. Эффект повреждающих факторов на репродуктивное здоровье поколений. Доклады Всероссийской конференции биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Памяти проф. М.В. Гусева «Наука о жизни и образование». М., 2009. С. 151–154. [Kurilo L.F. Effect of the disturbing factors to the reproductive health of generations. Reports of All-Russian Conference of the Faculty of Biology of Lomonosov Moscow State University. In memoriam of prof. M.V. Gusev "Science of life and education". Moscow, 2009. Pp. 151–154. (In Russ.)].
35. Faddy M.J., Gosden R.G. A model confirming the decline in follicle numbers to the age of menopause in woman. Hum Reprod 1996;11(7):1484–6.
36. Парфенов В.Н. Преобразования ядерных структур в оогенезе некоторых позвоночных (к вопросу о морфогенезе капсулы кариосферы). Дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 1995. 48 с. [Parfenov V.N. Transformations of nuclear structures in oogenesis of some vertebrates (on morphogenesis of karyosphere capsule). Thesis ... of doctor of biological sciences. Saint Petersburg, 1995. 48 p. (In Russ.)].
37. Почукалина Г.Н., Девис Д.С., Костючек Д.Ф. и др. Факторы сплайсинга в ядрах ооцитов из антральных фолликулов человека. Цитология 1998;40(4):239–47. [Pochukalina G.N., Devis D.S., Kostyuchek D.F. et al. Factors of splicing in nuclei of oocytes of human antrum-containing follicles. Tsitologiya = Cytology 1998;40(4):239–47. (In Russ.)].
38. Parfenov V.N., Davis D.S., Pochukalina G.N. et al. Dynamics of distribution of splicing components relative to the transcriptional state of human oocytes from antral follicles. J Cell Biochem 1998;69(1):72–80.
39. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего. Проблемы репродукции 1997;3(4):61–8. [Boyarskiy K.Yu. Ovarian stimulation and folliculogenesis at the end of 90-ies: at the threshold of the future. Problemy reproduktivnoy = Problems of Reproduction 1997;3(4):61–8. (In Russ.)].
40. Боярский К.Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв, и вспомогательные репродуктивные технологии (обзор литературы). Проблемы репродукции 1998;4(3):26–31. [Boyarskiy K.Yu. Functional tests, determining the ovarian reserve, and assisted reproductive treatments (literature review). Problemy reproduktivnoy = Problems of Reproduction 1998;4(3):26–31. (In Russ.)].
41. Peters H. Some aspects of early follicular development. In book: Ovarian follicular development and function. Eds. by: Jr A.R. Midgley, Jr W.A. Sadler. New York: Raven Press, 1979. Pp. 1–13.
42. Sowers M.R., Eyvazzadeh A.D., McConnell D. et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(9):3478–83.
43. Nelson L.M. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009;360(6):606–14.
44. Méduri G., Massin N., Guibourdenche J. et al. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. Hum Reprod 2007;22(1):117–23.
45. Vital-Reyes V. Chhieng D., Rodríguez-Burford C. et al. Ovarian biopsy in infertile patients with ovarian dysfunction. Int J Gynecol Pathol 2006;25(1):90–4.