

<sup>1</sup> Российский университет  
медицины

<sup>2</sup> Научный центр  
акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии им.  
академика  
В.И. Кулакова

<sup>3</sup> Российская  
детская клиническая  
больница – филиал  
Российского  
национального  
исследовательского  
медицинского  
университета  
им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

# Современный взгляд на фолликулогенез и методы его активации

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН<sup>1,2</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,3,4</sup>,  
Л.Г. Пивазян<sup>2</sup>, Е.И. Крылова<sup>2</sup>, С.Л. Барсегян<sup>4</sup>, В.Ю. Серегина<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Лаура Горовна Пивазян, laurapivazyan98@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Современный взгляд на фолликулогенез и методы его активации. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 84–92.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-84-92

Фолликулогенез – динамичный многоэтапный процесс, обеспечивающий рост и созревание фолликулов в яичниках. Его регуляция происходит на молекулярном, клеточном и биомеханическом уровнях и играет ключевую роль в репродуктивном здоровье женщины. В последние годы активно развиваются методы активации фолликулов для преодоления преждевременной недостаточности яичников и улучшения исходов лечения бесплодия. В обзоре представлены современные научные данные о механизмах фолликулогенеза, включая молекулярные сигнальные пути (Hippo, PI3K-Akt, mTOR), влияние экстрацеллюлярного матрикса и биомеханических факторов. В обзор включены данные из баз данных PubMed, UpToDate, Google Scholar, Cochrane Library по состоянию на 25 января 2025 г. Проанализировано 70 статей, посвященных механизмам фолликулогенеза и методам его активации. Поиск осуществлялся по ключевым словам (отдельно и в комбинациях): фолликулогенез, стимуляция яичников, развитие яичников, *in vitro* activation (IVA), созревание яйцеклеток. Рассмотрены различные подходы к активации фолликулов: IVA, *drug-free* IVA, трансплантация стволовых клеток костного мозга (ASCOT), использование мезенхимальных стволовых клеток и экзосом, а также инновационные биоматериалы для регенерации яичников. Представлены современные подходы к активации фолликулов и их возможное клиническое применение. Подчеркиваются значимость междисциплинарного подхода к изучению процессов фолликулогенеза и перспективность дальнейших исследований, направленных на разработку новых терапевтических стратегий для лечения женского бесплодия.

**Ключевые слова:** фолликулогенез, стимуляция яичников, развитие яичников, IVA, созревание ооцитов

## Введение

Яичники представляют собой ключевые органы репродуктивной системы, обеспечивающие рост и созревание фолликулов. Фолликулогенез – сложный многоэтапный процесс, который начинается в эмбриональном периоде с формирования примордиальных фолликулов. Их дальнейшее развитие регулируется сложными молекулярными механизмами, обеспечивающими координацию пролиферации,

дифференцировки и атрезии фолликулярных структур [1].

В последние годы в научном сообществе возрос интерес к изучению процессов нормального фолликулогенеза и оогенеза в яичниках. Нарушения указанных биологических процессов на клеточном и молекулярном уровнях рассматриваются как один из значимых факторов женского бесплодия [2]. Важную роль в регуляции фолликулогенеза играет биомеханика –

совокупность механических сигналов и физико-химических изменений в тканях яичника, влияющих на рост и созревание фолликулов [3, 4]. Эти процессы обусловлены ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса, в частности изменением структуры эластиновых и коллагеновых волокон, что формирует микроокружение, способствующее активации и дифференцировке фолликулярных клеток [5–7]. Кроме того, биомеханические процессы в яичнике играют важную роль в функционировании специфических сигнальных путей, регулирующих развитие фолликулов и обеспечивающих их морфогенез. В обзоре представлены современные данные о молекулярных и биомеханических механизмах фолликулогенеза и проанализированы подходы к его активации.

## Материал и методы

Поиск необходимых работ осуществлялся в базах данных PubMed, UpToDate, Google Scholar и Cochrane Library (последняя дата обращения к ресурсам – 25 января 2025 г.) по ключевым словам (отдельно и в комбинациях): фолликулогенез, стимуляция яичников, развитие яичников, *in vitro activation*, созревание яйцеклеток. Проанализировано 70 статей, посвященных механизмам фолликулогенеза и методам его активации.

## Основные этапы фолликулогенеза

Фолликулогенезом называют последовательное развитие фолликулов от стадии примордиальных до преовуляторных, которое можно разделить на две фазы: гонадотропиннезависимую (или преантральную) и гонадотропинзависимую. Гонадотропинзависимая фаза характеризуется развитием примордиальных фолликулов до стадии вторичных (преантральных) фолликулов и, если судить по названию, зависит от гипофизарных гонадотропинов (ГГТ), поскольку примордиальные фолликулы не содержат рецепторов к ГГТ [8]. Рекрутирование примордиальных фолликулов контролируется биомеханическими, паракринными и аутокринными механизмами.

## Примордиальные фолликулы

Гаметогенез у человека начинается в эмбриональном периоде – между шестым и девятым месяцем внутриутробного развития, когда плюрипотентные первичные половые клетки мигрируют в половой гребень, происходят ключевые этапы оогенеза, приводящие к формированию примордиальных фолликулов [9]. Эти структуры, локализованные в корковом слое яичника, представлены ооцитом 1-го порядка, окруженным слоем уплощенных прегранулезных клеток, экспрессирующих ген FOXL2 (Forkhead box protein L2), мутации которого могут быть связаны с преждевременной недостаточностью яичников [10–12]. На данном этапе примордиальные фолликулы пребывают в состоянии покоя: ооцит 1-го порядка останавливается в профазе мейоза I, а прегранулезные клетки подвергаются ингибированию клеточного цикла [13].

Большинство примордиальных фолликулов остаются в латентном состоянии и со временем подвергаются апоптозу. В дальнейшем их значительная часть участвует в процессе овариальной дегенерации – очередной волне запрограммированной гибели, после которой лишь небольшая доля фолликулов активируется и продолжает развитие, трансформируясь в первичные фолликулы [14].

Выжившие примордиальные фолликулы формируют овариальный резерв, который играет ключевую роль в обеспечении женской репродуктивной функции. В процессе эмбрионального развития максимальное количество примордиальных фолликулов – около 6–7 млн фиксируется на 20-й неделе гестации. Однако к моменту рождения их число снижается до 1–2 млн, а к периоду полового созревания – до 400 тыс. [15].

## Первичные фолликулы

Переход примордиальных фолликулов в первичные сопровождается их активацией и рядом морфологических преобразований, ключевым из которых считается дифференцировка уплощенных прегранулезных клеток в кубические гранулезные клетки. Эти изменения способствуют активации генома ооцита 1-го порядка и инициируют его дальнейший рост [14]. По мере развития фолликула в гранулезных клетках начинается экспрессия рецепторов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что обуславливает последующее гонадотропинзависимое созревание. Одновременно формируется блестящая оболочка – *zona pellucida* и накапливается экстрацеллюлярный матрикс, который, согласно современным данным, играет существенную роль в процессах фолликулогенеза [16].

Преобразование преантральных фолликулов в ранние антральные регулируется комплексом внутриовариальных факторов. Хотя точные механизмы активации примордиальных фолликулов до конца не изучены, известно, что данный процесс контролируется системой аутокринных и паракринных сигналов, исходящих от самого фолликула и окружающих гранулезных и стромальных клеток, а также системными эндокринными факторами [17].

Стимуляция активации примордиальных фолликулов обеспечивается рядом молекулярных регуляторов, среди которых представители суперсемейства белков трансформирующего фактора роста (ТФР) бета, цитокиновый фактор роста, лейкомиингибирующий фактор, фактор роста фибробластов (FGF) 7, костные морфогенетические белки (BMP) 4 и 7, ген дифференциального фактора роста 9 (GDF-9), а также андрогены, инсулин и интерлейкин 16 [18]. Ключевую роль в данном процессе играют PI3K-сигнальный путь (фосфоинозитид-3-киназный путь) и мишень рапамицина комплекса 1 (mTORC1).

В то же время исследования на животных моделях продемонстрировали, что определенные факторы способны ингибировать процесс созревания фолликулов. Среди них фактор 1 стромального клеточного происхождения (SDF-1), его рецептор CXCR4,

регулятор клеточного цикла p27, антимюллеров гормон (АМГ), эпидермальный фактор роста, а также активин и ингибин [19].

Дополнительную регуляторную роль в процессе фолликулогенеза играет транскрипционный фактор SP1, участвующий в контроле генов, ответственных за клеточную пролиферацию и дифференцировку. Экспрессия белка SP1 обнаружена в соматических клетках яичника, причем его уровень возрастает в процессе формирования фолликула как в ооцитах, так и в преантральных клетках, способствуя их росту и созреванию [20].

### Вторичные (преантральные) фолликулы

Считается, что трансформация первичных фолликулов во вторичные – процесс, преимущественно регулируемый внутриовариальными механизмами и не зависящий от гонадотропинов. Однако имеются данные, свидетельствующие о возможном влиянии гонадотропинов на развитие преантральных фолликулов, что ставит под сомнение абсолютную независимость данного процесса от гормональной регуляции и оставляет открытым вопрос о потенциальной роли гонадотропинов даже на минимальном уровне [21, 22].

Активация первичных фолликулов инициирует их переход во вторичную стадию, который сопровождается перемещением фолликулов в мозговое вещество яичника, где они продолжают развитие, а затем вновь становятся визуализируемыми в корковом слое [23]. Вторичный фолликул характеризуется более развитым ооцитом, окруженным сформированной zona pellucida, а также многослойным эпителием кубических или столбчатых гранулезных клеток. Количество их слоев варьируется от двух до восьми. В дополнение к этим структурам в фолликуле формируется тека, представленная двумя слоями: внутренним (theca interna), прилегающим к базальной мембране, и внешним (theca externa) [24].

На молекулярном уровне процесс развития преантральных фолликулов регулируется рядом ключевых факторов, в числе которых GDF-9, BMP-15 и FGF-2, экспрессируемые ооцитом. Эти молекулы регулируют рост фолликула, способствуя пролиферации и дифференцировке гранулезных клеток, а также формированию антральной полости [25, 26]. Кроме того, GDF-9 индуцирует экспрессию рецепторов ФСГ в гранулезных клетках, что повышает их чувствительность к гонадотропинам и влияет на дифференцировку кортикальных стромальных клеток в тека-клетки. Тека-клетки в свою очередь формируют опорный каркас, обеспечивающий васкуляризацию развивающегося фолликула [27]. На данном этапе они начинают экспрессировать рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также продуцировать стероидные ферменты и андрогены. ЛГ индуцирует синтез андрогенов в тека-клетках, которые затем используются гранулезными клетками для биосинтеза 17-бета-эстрадиола [28].

### Третичные (антральные) фолликулы

На следующем этапе развития во вторичном фолликуле между слоями гранулезных клеток начинает накапливаться фолликулярная жидкость, что приводит к образованию антральной полости. Данный процесс сопровождается разделением гранулезных клеток на две морфологически и функционально различные популяции: муральные клетки, формирующие внутреннюю стенку фолликула, и кумулюсные клетки, непосредственно окружающие ооцит 1-го порядка [29].

Фолликулярная жидкость представляет собой сложную биологическую среду, содержащую широкий спектр молекул, включая гормоны, факторы роста, цитокины, липиды, белки и внеклеточные везикулы, которые играют ключевую роль в регуляции фолликулогенеза [30]. Гранулезные клетки продуцируют различные аутокринные и паракринные факторы, влияющие на формирование антральной полости: КТ-лиганд, активины, ингибины, гиалуронан, версикан, АМГ и ТФР-альфа [2, 31]. Эти факторы координируют процессы роста ооцита, пролиферации гранулезных клеток и дифференцировки тека-клеток, обеспечивая их функциональное взаимодействие.

Таким образом, формирование и развитие преантральных и антральных фолликулов является сложным многофакторным процессом, в котором ключевую роль играет тесная межклеточная коммуникация между ооцитом, гранулезными и тека-клетками, опосредованная системой молекулярных сигнальных путей.

### Экстрацеллюлярный матрикс яичников: основные компоненты, их пространственная локализация и ремоделирование в процессе фолликулогенеза

Роль и влияние биомеханических факторов в росте и развитии различных тканей и органов человеческого организма подробно изучены на клеточном и тканевом уровнях для костей, мышц, кишечника, суставов и других органов. Как уже отмечалось, в процессе роста и развития яичника биомеханические факторы играют важную роль, а следовательно, влияют на фолликулогенез. В данном аспекте современные авторы понимают экстрацеллюлярный матрикс яичников (ЭЦМ) как структуру, участвующую в изменениях биомеханики яичника [2, 3].

ЭЦМ представляет собой специализированную сеть макромолекул, включающую протеогликаны, полисахариды и фибриллярные белки, такие как эластин, коллаген 1, 3 и 4-го типов, фибронектин, а также ламинины (альфа-1, бета-2, гамма-1) и ряд других гликопротеинов. В структуре ЭЦМ можно выделить три ключевых компонента: базальную пластинку, окружающую гранулезные клетки фолликулов на всех этапах их развития, zona pellucida, формирующуюся на стадии первичных фолликулов между ооцитом и первым слоем гранулезных клеток, и фолликулярную жидкость, накапливающуюся в фолликуле на ранних стадиях преантрального

развития [2]. Функциональные изменения в ЭЦМ способны нарушать локальные биохимические процессы, что в свою очередь приводит к дисфункции фолликулогенеза и снижению фертильности. Таким образом, наряду с биологическими факторами в регуляции фолликулярного развития определенную роль играют механические свойства окружающей среды.

Яичник состоит из коркового слоя, содержащего преимущественно плотную соединительную ткань и занимающего большую часть органа, что обеспечивает механически стабильную среду для примордиальных фолликулов, а также из мозгового вещества, представленного рыхлой соединительной тканью и расположенного в центральной части яичника [32]. На стадии формирования преантральных фолликулов жесткая структура коркового слоя ограничивает их дальнейшее созревание, в результате чего они перемещаются в более податливое мозговое вещество, где продолжается их развитие [33, 34].

Одним из ключевых факторов, регулирующих механические свойства ЭЦМ, является ген фибриллина 3 (FBN3), участвующий в экспрессии белков и фибрина, составляющих структуру матрикса. Через активацию сигнального пути ТФР-бета данный ген опосредованно влияет на активность фибробластов, регулируя синтез и накопление коллагена как в нормальных, так и в фиброзированных тканях [35]. На ранних этапах фолликулогенеза, в процессе перехода примордиального фолликула в первичный, экспрессия FBN3 в стромальных клетках, окружающих фолликул, указывает на его потенциальную роль в контроле содержания коллагена. За счет регуляции механических свойств микросреды FBN3 оказывает влияние на развитие фолликулов [36].

### Механическая регуляция сигнальных путей яичника

Механобиология представляет собой научную область, исследующую влияние физических воздействий и изменений механических свойств клеток и тканей на процессы их пролиферации и дифференцировки через биохимические сигнальные пути и регуляцию экспрессии генов [37]. Ключевым механизмом, обеспечивающим этот процесс, является механотрансдукция, то есть преобразование механических сигналов в биохимические ответы. Данный процесс осуществляется при участии ЭЦМ и цитоскелетных структур.

В ходе фолликулогенеза фолликулы перемещаются между корковым и мозговым слоями яичника, различающимися по степени жесткости вследствие особенностей их клеточного и внеклеточного состава [38]. При перемещении между двумя слоями яичника фолликулы подвергаются влиянию молекулярного микроокружения и механических факторов, что детерминирует биомеханические сигнальные пути, обеспечивая рост и созревание фолликулов [2, 3, 39]. Более высокая жесткость ЭЦМ коркового слоя, детерминируемая взаимодействием интегринов на плазматической мембране

гранулезных клеток, способствует активации сигнальных каскадов PI3K/Akt, Hippo и ингибированию путей Akt и Erk [3]. Исследования показали, что стимуляция сигнального пути PI3K может инициировать преждевременную активацию примордиальных фолликулов и тем самым приводить к ускоренному истощению овариального пула и снижению репродуктивного потенциала [40, 41].

Механизмы сигнального пути Hippo включают участие отрицательных регуляторов роста (MST1/2, LATS1/2) и Rho-ассоциированной киназы (ROCK), которые индуцируют фосфорилирование Yes-ассоциированного белка (YAP) и транскрипционного коактиватора с PDZ-связывающим мотивом (TAZ), предотвращая их транслокацию в ядро и подавляя экспрессию генов, контролирующую клеточную пролиферацию. В противоположность этому при миграции фолликула из коркового слоя в более мягкое по структуре мозговое вещество снижается содержание коллагена в интегрингах гранулезных клеток, что способствует активации полимеризации актина и подавлению сигнального каскада Hippo [42, 43].

Сигнальный путь PI3K/Akt/FOXO3a активируется ростовыми факторами, включая KIT-лиганд, инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1 и эпидермальный фактор роста, а также в условиях низкой экспрессии PTEN (фосфатаза с двойной субстратной специфичностью). Это приводит к преобразованию фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат на мембране ооцита и вызывает фосфорилирование и активацию Akt, стимулируя активацию примордиальных фолликулов [44]. Дефицит PTEN способствует гиперактивации PI3K/Akt, а следовательно, преждевременному истощению фолликулярного пула.

Можно сделать вывод, что трансформация эластичности внеклеточного матрикса вызывает различные механические сигналы, которые меняют биологические характеристики матрикса и приводят к нарушению натяжения волокон и цитоскелета. Это в свою очередь способствует активации и ингибированию определенных сигнальных путей, участвующих в фолликулогенезе [3].

Как уже отмечалось, ооцит 1-го порядка в составе фолликула находится в состоянии покоя, поддерживаемом окружающими гранулезными клетками и внеклеточным матриксом. Важное механическое значение имеет обилие актиновых филаментов в гранулезных клетках, создающих давление на ооцит и предотвращающих его активацию. Дополнительно перифолликулярное расположение фибронектина и коллагена 4-го типа в кортикальной зоне ЭЦМ также способствует поддержанию ооцитов в состоянии покоя.

В исследовании G. Nagamatsu и соавт. после обработки коллагеназой 4-го типа и трипсином наблюдали увеличение количества активированных ооцитов, а также рост доли крупных ооцитов (более 50 мкм в диаметре). Эти данные подтверждают важную роль ЭЦМ в поддержании состояния покоя ооцитов [45].

Помимо коллагена значительное влияние на механические свойства ЭЦМ оказывает гиалуроновая кислота, участвующая в процессах клеточного роста и дифференцировки [46, 47]. Высокие концентрации низкомолекулярной гиалуроновой кислоты в развивающихся фолликулах могут индуцировать нарушения мейоза, ускоренное старение ооцитов, а также изменять механические характеристики внеклеточного матрикса [48].

### Методы активации фолликулогенеза

Особую актуальность приобретает вопрос активации фолликулярного роста и развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодием страдает от 15 до 17,5% населения. Одной из причин бесплодия в парах является преждевременное старение и впоследствии недостаточность яичников, частота которой постоянно увеличивается. В настоящее время этот показатель достигает 3,7% [12, 49, 50].

#### *In vitro activation (IVA)*

Первый метод активации яичников был предложен японским ученым К. Kawamura в 2013 г. – *in vitro activation* [51]. Эта методика в первую очередь была опробована на молодых мышах. Показана роль Hippo, Akt, PI3K и PTEN в активации фолликулярного созревания. Суть метода заключается в индукции сигнального пути PI3K/Akt/FOXO3 с помощью ингибирования PTEN.

В ходе эксперимента фрагментированную ткань яичника культивировали *in vitro* на протяжении двух суток в присутствии ингибитора PTEN и активатора PI3K, что приводило к повышенной продукции FOXO3, секретлируемого ооцитами примордиальных фолликулов. Анализ методом ПЦР в режиме реального времени продемонстрировал не только активацию Akt, но и усиление экспрессии ключевых генов Hippo-пути, а также факторов роста CCN2, CCN3, CCN5 и CCN6 [51].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что фрагментация ткани яичника способствует усиленной полимеризации актина, что приводит к подавлению сигнального каскада Hippo за счет снижения уровня pYAP и увеличения ядерной локализации YAP. Данный процесс сопровождается повышенной экспрессией факторов роста CCN и ингибиторов апоптоза BIRC. Секретлируемый CCN2 наряду с другими регулирующими белками стимулирует рост фолликулов после трансплантации фрагментированной ткани яичника под серозную оболочку маточной трубы.

### Drug-free IVA/OFFA

Учитывая недостатки и инвазивность предыдущего метода, в том числе необходимость проведения двух лапароскопических операций и возможные неблагоприятные последствия применения химических средств, был разработан новый одномоментный немедикаментозный метод активации яичников – drug-free IVA, или ovarian fragmentation for activation (OFFA) [43].

Методика заключается в заборе участков коры яичника с последующей фрагментацией и реимплантацией в контралатеральный яичник с созданием туннеля между корковым и мозговым слоями яичника. Овариальная фрагментация приводит к изменению интрацеллюлярного напряжения и преобразованию G-актина в F-актин, а также к инактивации Hippo-пути, что в дальнейшем способствует активации фолликулов.

В исследовании J. Ferreri и соавт. при использовании немедикаментозной IVA развитие фолликулов наблюдалось у 50% пациенток, при этом яйцеклетки были получены у пяти из 14 пациенток, что привело к четырем успешным беременностям. Частота наступления беременности составила 57% при извлечении яйцеклеток и 67% – при переносе эмбрионов [52].

В ряде исследований установлено, что сочетание drug-free IVA с инъекциями хорионического гонадотропина у женщин способствует получению большего количества зрелых ооцитов [53, 54].

### Drug-free IVA с использованием экзосом, полученных из адипоцитарных стволовых клеток

В 2024 г. Q. Li и соавт. опубликовали исследование на животной модели, посвященное оценке эффективности комбинированной терапии, включающей drug-free IVA и экзосомы, выделенные из адипоцитарных стволовых клеток (АСК), в контексте лечения преждевременной недостаточности яичников [53]. Известно, что адипоцитарные стволовые клетки обладают выраженной ангиогенной активностью [54]. Предшествующие исследования Q. Li и соавт. продемонстрировали, что сочетание АСК и drug-free IVA способствует ускоренному ангиогенезу реимплантированной ткани яичника, снижает ишемическое повреждение фолликулов, тем самым восстанавливая функцию яичников и повышая эффективность drug-free IVA [55].

Основной целью данного исследования стала оценка терапевтического потенциала экзосом АСК (ЭАСК) в комбинации с drug-free IVA для восстановления овариальной функции. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что эффективность ЭАСК и АСК в стимуляции фолликулогенеза сопоставима, однако комбинированная терапия значительно превосходит монотерапию ЭАСК в стимуляции фолликулогенеза. Экзосомы АСК способствуют активации фолликулогенеза, обеспечивая переход примордиальных фолликулов в первичные и вторичные стадии и при этом регулируя механизмы апоптоза: снижая экспрессию Bax и расщепленной каспазы 3 и повышая уровень BCL-2, тем самым предотвращая апоптоз клеток гранулезного слоя [53].

### Стволовые клетки костного мозга

Стволовые клетки костного мозга (bone marrow-derived stem cells, BMDSC) – это мононуклеарные клетки, характеризующиеся низкой иммуногенностью и способные выделять различные цитокины и факторы роста, такие как фактор роста эндотелия

сосудов, ИФР-1 и фактор роста гепатоцитов, которые обладают антиапоптотическим действием [56]. Роль BMDSC в отношении яичников неоднократно подтверждена. На животных моделях показано, что стволовые клетки костного мозга играют важную роль в восстановлении поврежденных яичников, вызванном химиотерапией у крыс [57]. Более того, они способствуют восстановлению выработки гормонов яичниками и реактивации фолликулогенеза в мышинной модели с преждевременной недостаточностью яичников [58, 59]. Опубликовано несколько примеров успешного достижения беременности после использования данной методики [60].

### Аутологичная трансплантация стволовых клеток в яичники

Методика ASCOT (autologous stem cell ovarian transplantation) заключается в мобилизации стволовых клеток костного мозга из периферической крови с предварительным подкожным введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [61]. Изоляция полученных стволовых клеток проводится путем афереза на пятый день после введения Г-КСФ. Полученные стволовые клетки вводятся в яичник женщины через яичниковую артерию с помощью интраартериальной катетеризации.

В пилотном исследовании S. Herraz и соавт. участвовало 17 пациенток с бедным овариальным ответом согласно критериям ESHRE [61, 62]. Критериями ответа на ASCOT считали увеличение количества антральных фолликулов до трех и более, а также повышение уровня АМГ. У 81,3% пациенток наблюдалось улучшение овариального резерва по указанным критериям. Оба критерия выполнялись только в 37,5% случаев, в 12,5% было зафиксировано лишь увеличение количества антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования, а в 31,3% случаев – только повышение уровня АМГ.

В другом исследовании, опубликованном в 2023 г., анализировались системные изменения протеома плазмы периферической крови, индуцированные ASCOT у женщин, проходящих данную процедуру [63]. Показано, что методика ASCOT в целом влияет на биологические процессы, связанные с активацией и дегрануляцией тромбоцитов, а также на иммунную систему и каскад комплемента. Соответственно, стимуляция роста фолликулов может быть вызвана протеомными изменениями в системе комплемента. Более того, процедура ASCOT способствует увеличению количества белков, уровни которых снижаются с возрастом (VCAM1, NID1, ITIH1, THBG, PEDF, APO1 и A2AP), и подавляет белки, уровни которых с возрастом увеличиваются (например, APOC3 и VTDB) [64, 65]. Эти результаты подтверждают, что ASCOT может частично обратить некоторые возрастные протеомные изменения в плазме, обеспечивая потенциальные регенеративные свойства для яичников и препятствуя их старению.

### Мезенхимальные стволовые клетки в сочетании с автосшитой гиалуроновой кислотой

Еще одним новым методом активации фолликулогенеза и яичников является использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), выделенных из пуповины [66]. МСК способствуют пролиферации клеток, угнетают апоптоз и улучшают микроокружение в яичнике, а также активируют сигнальный путь PI3K/Akt, играющий ключевую роль в фолликулогенезе [67, 68]. Разработаны различные стратегии повышения эффективности мезенхимальных стволовых клеток, такие как использование композитных гидрогелей из альгината натрия, биостекла и коллагена I-го типа в качестве каркасов при трансплантации [69, 70]. В качестве нового потенциального биополимера предложена гиалуроновая кислота (ГК) – природный компонент внеклеточного матрикса с нетоксичными, биосовместимыми и биоразлагаемыми свойствами. После автосшивки ГК приобретает гелеобразную вязкость и упругость, что может увеличить время ее пребывания в организме. Таким образом, автосшитую ГК можно использовать в качестве каркаса для мезенхимальных стволовых клеток при их трансплантации в яичник [66].

В исследовании W. Jiao и соавт. продемонстрировано, что применение МСК с автосшитой ГК продлевает время их пребывания в яичнике. МСК также способствуют улучшению овариальной функции, активируя паракринные механизмы и, соответственно, сигнальный путь PI3K/Akt. Кроме того, выявлен ключевой фактор МСК, участвующий в активации указанного пути и способствующий сохранению фолликулов, – гепатоцитарный фактор роста [66].

### Заключение

Фолликулогенез представляет собой динамичный и многогранный процесс, который отличается высокой чувствительностью к малейшим изменениям в микроокружении яичника. Нарушения на любом этапе развития фолликулов могут привести к сбоям в овариальной функции, что становится одной из причин репродуктивных дисфункций у женщин. В связи с этим изучение молекулярных и биохимических механизмов, регулирующих данные процессы, представляет ключевое направление современной репродуктивной медицины и может способствовать разработке инновационных подходов к лечению бесплодия.

В настоящее время ведется активная работа по разработке и совершенствованию методов активации яичников в условиях как *in vivo*, так и *in vitro*. Несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в ряде исследований, единой стандартизированной методики активации яичников пока не существует. Необходимы дальнейшие научные изыскания в данной области. ❖

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература

1. Zhang T., He M., Zhang J., et al. Mechanisms of primordial follicle activation and new pregnancy opportunity for premature ovarian failure patients. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1113684.
2. Fiorentino G., Cimadomo D., Innocenti F., et al. Biomechanical forces and signals operating in the ovary during folliculogenesis and their dysregulation: implications for fertility. *Hum. Reprod. Update.* 2023; 29 (1): 1–23.
3. Sun C., Yang X., Wang T., et al. Ovarian biomechanics: from health to disease. *Front. Oncol.* 2022; 11: 744257.
4. Vasse J., Fiscus J., Fraison E., et al. Biomechanical properties of ovarian tissue and their impact on the activation of follicular growth: a narrative review. *Reprod. Biomed. Online.* 2025; 50 (3): 104450.
5. Hay E.D. *Cell biology of extracellular matrix: second edition.* Springer US, Boston, 1991; 31–32.
6. Berkholtz C.B., Shea L.D., Woodruff T.K. Extracellular matrix functions in follicle maturation. *Semin. Reprod. Med.* 2006; 24 (4): 262–269.
7. Gougeon A. Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2010; 71 (3): 132–143.
8. Hsueh A.J., Kawamura K., Cheng Y., Fauser B.C. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr. Rev.* 2015; 36 (1): 1–24.
9. Штаут М.И., Курило Л.Ф. Состав соматических и половых клеток гонад человека в пре- и постнатальный период. *Онтогенез.* 2019; 2: 127–140.
10. Rimón-Dahari N., Yerushalmi-Heinemann L., Alyagor L., Dekel N. Ovarian folliculogenesis. *Results Probl. Cell Differ.* 2016; 58: 167–190.
11. Duffin K., Bayne R.A., Childs A.J., et al. The forkhead transcription factor FOXL2 is expressed in somatic cells of the human ovary prior to follicle formation. *Mol. Hum. Reprod.* 2009; 15 (12): 771–777.
12. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Павлова Н.С. и др. Генетические аспекты преждевременной недостаточности яичников и «бедного ответа»: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (4–2): 6–13.
13. Granados-Aparici S., Hardy K., Franks S., et al. SMAD3 directly regulates cell cycle genes to maintain arrest in granulosa cells of mouse primordial follicles. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 6513.
14. Cox E., Takov V. Embryology, ovarian follicle development. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 14, 2023.*
15. Boron W.F., Boulpaep E.L. *Medical physiology: a cellular and molecular approach 2nd ed.* Elsevier Health Sciences; New York, NY, USA, 2012; 25–27.
16. Wassarman P.M., Litscher E.S. The mouse egg's zona pellucida. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018; 130: 331–356.
17. Grosbois J., Devos M., Demeestere I. Implications of nonphysiological ovarian primordial follicle activation for fertility preservation. *Endocr. Rev.* 2020; 41 (6): bnaa020.
18. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А. и др. Тканевые и молекулярные основы фолликулогенеза. Механизмы раннего фолликулярного роста. *Проблемы репродукции.* 2017; 23 (5): 33–41.
19. Longobardi S., Klinger F.G., Zheng W., et al. Gonadotropin activity during early folliculogenesis and implications for polycystic ovarian syndrome and premature ovarian insufficiency: a narrative review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (14): 7520.
20. Cai H., Liu B., Wang H., et al. SP1 governs primordial folliculogenesis by regulating pregranulosa cell development in mice. *J. Mol. Cell Biol.* 2020; 12 (3): 230–244.
21. Lee E.B., Chakravarthi V.P., Wolfe M.W., Rumi M.A.K. ER $\beta$  regulation of gonadotropin responses during folliculogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (19): 10348.
22. Marozzi S., Rossi V., Salustri A., et al. Programmed cell death in the human ovary. *Minerva Ginecol.* 2018; 70 (5): 549–560.
23. Fiorentino G., Parrilli A., Garagna S., Zuccotti M. Three-dimensional micro-computed tomography of the adult mouse ovary. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 566152.
24. Monte A.P.O., Santos J.M., Menezes V.G., et al. Growth differentiation factor-9 improves development, mitochondrial activity and meiotic resumption of sheep oocytes after in vitro culture of secondary follicles. *Reprod. Domest. Anim.* 2019; 54 (9): 1169–1176.
25. Марченко Л.А., Машаева Р.И., Чернуха Г.Е. Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников. *Гинекология.* 2020; 22 (5): 57–60.
26. De Conto E., Matte U., Cunha-Filho J.S. BMP-6 and SMAD4 gene expression is altered in cumulus cells from women with endometriosis-associated infertility. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021; 100 (5): 868–875.
27. Xavier S.E.C., Freitas O.F.M.N. Manejo dietético e suplementar na fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos. *Research, Society and Development.* 2021; 10 (15): e237101522975.
28. Jones A.S.K., Shikanov A. Follicle development as an orchestrated signaling network in a 3D organoid. *J. Biol. Eng.* 2019; 13: 2.
29. Pan Y., Pan C., Zhang C. Unraveling the complexity of follicular fluid: insights into its composition, function, and clinical implications. *J. Ovarian Res.* 2024; 17 (1): 237.

30. Nascimento D.R., Barbalho E.C., Gondim Barrozo L., et al. The mechanisms that control the preantral to early antral follicle transition and the strategies to have efficient culture systems to promote their growth in vitro. *Zygote*. 2023; 31 (4): 305–315.
31. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Торубаров С.Ф. Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2021; 27 (1): 39–45.
32. Matsuzaki S. Mechanobiology of the female reproductive system. *Reprod. Med. Biol.* 2021; 20 (4): 371–401.
33. Ouni E., Bouzin C., Dolmans M.M., et al. Spatiotemporal changes in mechanical matrisome components of the human ovary from prepuberty to menopause. *Hum. Reprod.* 2020; 35 (6): 1391–1410.
34. Адамян Л.В., Дементьева В.О., Смольникова В.Ю., Асатунова А.В. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста. *Доктор.Ру*. 2019; 11 (166): 44–49.
35. Raja-Khan N., Urbanek M., Rodgers R.J., Legro R.S. The role of TGF- $\beta$  in polycystic ovary syndrome. *Reprod. Sci.* 2014; 21 (1): 20–31.
36. Puttabyatappa M., Padmanabhan V. Ovarian and extra-ovarian mediators in the development of polycystic ovary syndrome. *J. Mol. Endocrinol.* 2018; 61 (4): R161–R184.
37. Vasudevan J., Jiang K., Fernandez J.G., Lim C.T. Extracellular matrix mechanobiology in cancer cell migration. *Acta Biomater.* 2023; 163: 351–364.
38. Chan C.J., Bevilacqua C., Prevedel R. Mechanical mapping of mammalian follicle development using Brillouin microscopy. *Commun. Biol.* 2021; 4 (1): 1133.
39. Shah J.S., Sabouni R., Cayton Vaught K.C., et al. Biomechanics and mechanical signaling in the ovary: a systematic review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35 (7): 1135–1148.
40. Reddy P., Zheng W., Liu K. Mechanisms maintaining the dormancy and survival of mammalian primordial follicles. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010; 21 (2): 96–103.
41. Adhikari D., Zheng W., Shen Y., et al. Tsc/mTORC1 signaling in oocytes governs the quiescence and activation of primordial follicles. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (3): 397–410.
42. Lunding S.A., Andersen A.N., Hardardottir L., et al. Hippo signaling, actin polymerization, and follicle activation in fragmented human ovarian cortex. *Mol. Reprod. Dev.* 2020; 87 (6): 711–719.
43. Kawamura K., Ishizuka B., Hsueh A.J.W. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reprod. Biomed. Online*. 2020; 40 (2): 245–253.
44. Zhang J., Yan L., Wang Y., et al. In vivo and in vitro activation of dormant primordial follicles by EGF treatment in mouse and human. *Clin. Transl. Med.* 2020; 10 (5): e182.
45. Nagamatsu G., Shimamoto S., Hamazaki N., et al. Mechanical stress accompanied with nuclear rotation is involved in the dormant state of mouse oocytes. *Sci. Adv.* 2019; 5 (6): eaav9960.
46. Ferrer G.G., Sanmartin-Masia E., Poveda-Reyes S. Extracellular matrix-inspired gelatin/hyaluronic acid injectable hydrogels. *Int. J. Polym. Mater.* 2017; 66 (6): 280–288.
47. Unal D.B., Caliar S.R., Lampe K.J. 3D hyaluronic acid hydrogels for modeling oligodendrocyte progenitor cell behavior as a function of matrix stiffness. *Biomacromolecules*. 2020; 21 (12): 4962–4971.
48. Rowley J.E., Amargant F., Zhou L.T., et al. Low molecular weight hyaluronan induces an inflammatory response in ovarian stromal cells and impairs gamete development in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 1036.
49. Nash Z., Davies M. Premature ovarian insufficiency. *BMJ*. 2024; 384: e077469.
50. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г. Междисциплинарный подход и современное состояние вопроса о преждевременном старении яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2023; 29 (1): 94–103.
51. Kawamura K., Cheng Y., Suzuki N., et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (43): 17474–17479.
52. Ferreri J., Fàbregues F., Calafell J.M., et al. Drug-free in-vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation as a therapeutic option in patients with primary ovarian insufficiency. *Reprod. Biomed. Online*. 2020; 40 (2): 254–260.
53. Li Q., Zhang Z., Shi W., et al. Drug-free in vitro activation combined with ADSCs-derived exosomes restores ovarian function of rats with premature ovarian insufficiency. *J. Ovarian Res.* 2024; 17 (1): 158.
54. Lafosse A., Desmet C., Aouassar N., et al. Autologous adipose stromal cells seeded onto a human collagen matrix for dermal regeneration in chronic wounds: clinical proof of concept. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015; 136 (2): 279–295.
55. Li Q., Zheng J., Li Z., et al. Drug-free in vitro activation combined with 3D-bioprinted adipose-derived stem cells restores ovarian function of rats with premature ovarian insufficiency. *Stem Cell Res. Ther.* 2022; 13 (1): 347.
56. Wang S., Yu L., Sun M., et al. The therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in mice premature ovarian failure. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 690491.
57. Liu J., Zhang H., Zhang Y., et al. Homing and restorative effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on cisplatin injured ovaries in rats. *Mol. Cells*. 2014; 37 (12): 865–872.
58. Guo J.Q., Gao X., Lin Z.J., et al. BMSCs reduce rat granulosa cell apoptosis induced by cisplatin and perimenopause. *BMC Cell Biol.* 2013; 14: 18.

59. Abd-Allah S.H., Shalaby S.M., Pasha H.F., et al. Mechanistic action of mesenchymal stem cell injection in the treatment of chemically induced ovarian failure in rabbits. *Cytotherapy*. 2013; 15 (1): 64–75.
60. Gupta S., Lodha P., Karthick M.S., Tandulwadkar S.R. Role of autologous bone marrow-derived stem cell therapy for follicular recruitment in premature ovarian insufficiency: review of literature and a case report of world's first baby with ovarian autologous stem cell therapy in a perimenopausal woman of age 45 year. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018; 11 (2): 125–130.
61. Herraiz S., Romeu M., Buigues A., et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil. Steril.* 2018; 110 (3): 496–505.e1.
62. Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C., et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (7): 1616–1624.
63. Buigues A., Ramírez-Martin N., Martínez J., et al. Systemic changes induced by autologous stem cell ovarian transplant in plasma proteome of women with impaired ovarian reserves. *Aging (Albany NY)*. 2023; 15 (24): 14553–14573.
64. Castellano J.M., Mosher K.I., Abbey R.J., et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature*. 2017; 544 (7651): 488–492.
65. Lehallier B., Gate D., Schaum N., et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nat. Med.* 2019; 25 (12): 1843–1850.
66. Jiao W., Mi X., Yang Y., et al. Mesenchymal stem cells combined with autocrosslinked hyaluronic acid improve mouse ovarian function by activating the PI3K-AKT pathway in a paracrine manner. *Stem Cell Res. Ther.* 2022; 13 (1): 49.
67. Ling L., Feng X., Wei T., et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10 (1): 46.
68. Zhao Y., Ma J., Yi P., et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells restore the ovarian metabolome and rescue premature ovarian insufficiency in mice. *Stem Cell Res. Ther.* 2020; 11 (1): 466.
69. Ding L., Yan G., Wang B., et al. Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility. *Sci. China Life Sci.* 2018; 61 (12): 1554–1565.
70. Huang Y., Ma Z., Kuang X., et al. Sodium alginate-bioglass-encapsulated hAECs restore ovarian function in premature ovarian failure by stimulating angiogenic factor secretion. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1): 223.

### Modern Views on Folliculogenesis and Methods of Its Activation

L.V. Adamyanyan, PhD, Prof., Academician of RASci<sup>1,2</sup>, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, L.G. Pivazyanyan<sup>2</sup>, Ye.I. Krylova<sup>2</sup>, S.L. Barsegyan<sup>4</sup>, V.Yu. Seregina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Laura G. Pivazyanyan, laurapivazyanyan98@gmail.com

*Folliculogenesis is a dynamic and multi-stage process that ensures the growth and maturation of follicles in the ovaries. Its regulation occurs at the molecular, cellular, and biomechanical levels and plays a key role in women's reproductive health. Recently, methods for follicle activation have been actively developing to overcome premature ovarian insufficiency and improve infertility treatment outcomes. This review presents current scientific data on the mechanisms of folliculogenesis, including molecular signaling pathways (Hippo, PI3K-Akt, mTOR), the influence of the extracellular matrix, and biomechanical factors. The review includes data from PubMed, UpToDate, Google Scholar, and the Cochrane Library as of January 25, 2025. A total of 70 articles on folliculogenesis mechanisms and activation methods were analyzed. The search was conducted using the following keywords: folliculogenesis, ovarian stimulation, ovarian development, in vitro activation (IVA), and oocyte maturation, both individually and in various combinations. Different approaches to follicle activation are considered, including IVA, drug-free IVA, bone marrow stem cell transplantation (ASCOT), the use of mesenchymal stem cells and exosomes, and innovative biomaterials for ovarian regeneration. The aim of this review is to present modern approaches to follicle activation and their potential clinical applications. The review highlights the importance of an interdisciplinary approach in studying folliculogenesis and the prospects for further research aimed at developing new therapeutic strategies for treating female infertility.*

**Keywords:** folliculogenesis, ovarian stimulation, ovarian development, IVA, oocyte maturation