

УДК 612.67;591.3;611.81;592/599

## РАЗВИТИЕ И СТАРЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2020 г. С. Я. Амстиславский<sup>a, b, \*</sup>, Е. Ю. Брусенцев<sup>a</sup>, О. М. Петрова<sup>a, b</sup>,  
В. А. Напримеров<sup>a, c</sup>, А. Л. Левинсон<sup>b, d</sup>

<sup>a</sup>ФГБНУ “ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН”, пр. Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090 Россия

<sup>b</sup>ФГАОУ ВО “Новосибирский национальный исследовательский государственный университет” (НГУ),  
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090 Россия

<sup>c</sup>ФГАОУ ВО “Новосибирский государственный аграрный университет” (НГАУ),  
ул. Добролюбова, 160, Новосибирск, 630037 Россия

<sup>d</sup>Новосибирский центр репродуктивной медицины, ул. Героев Революции, 3, Новосибирск, 630037 Россия

\*e-mail: amstis@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.05.2019 г.

После доработки 11.09.2019 г.

Принята к публикации 20.09.2019 г.

Представлен обзор данных, касающихся развития репродуктивной системы млекопитающих. Особое внимание уделено гормональным и социальным факторам, влияющим на процесс полового созревания млекопитающих, а также видам, для которых характерно раннее половое созревание. Наряду с этим, отмечаются возрастные изменения репродуктивной системы у самцов и самок. Подробно освещены онтогенетические аспекты развития репродуктивной системы у человека. Отмечены особенности применения репродуктивных технологий в зависимости от возраста.

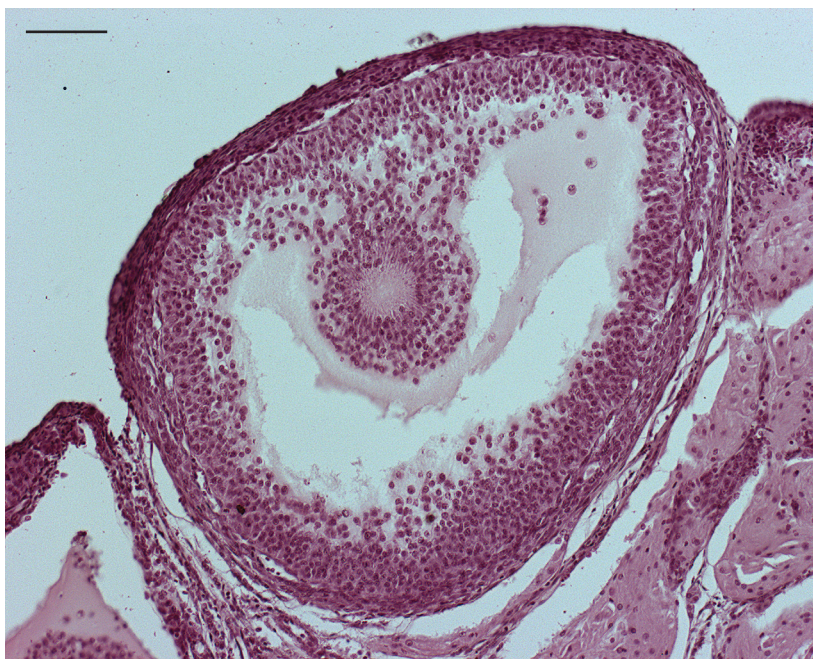
**Ключевые слова:** репродуктивная система, половое созревание, млекопитающие, старение, репродуктивные технологии

**DOI:** 10.31857/S0475145020010073

### ВВЕДЕНИЕ

Большое разнообразие видов млекопитающих дает возможность наблюдать многообразие репродуктивных механизмов и стратегий. Между тем, имеются фундаментальные различия в онтогенезе мужской и женской репродуктивной системы (Vidal, 2016; Picut et al., 2017). Целью обзорной статьи является сравнение базовых механизмов созревания и старения репродуктивной системы самок и самцов, общих для разных видов млекопитающих. В качестве иллюстрации половых различий созревания этой важнейшей системы представлены экспериментальные данные по горностаю, у которого самки способны к продуктивному спариванию еще в период вскармливания (Амстиславский и др., 1994). Несмотря на то, что феномен ювенильного полового созревания у горностая и длиннохвостой ласки открыт достаточно давно (Wright, 1963; King, Moody, 1982; Терновский, 1983), механизмы этого явления пока не раскрыты, а других видов млекопитающих со столь ранним половым созреванием самок до сих пор не обнаружено. Между тем, достаточно много исследований посвящено влиянию социальных воздействий, осуществляемых, в частности, через

феромоны, а также ксенобиотиков и других факторов на онтогенез мужской и женской репродуктивной системы (Амстиславский, Ерошенко, 2000; Amstislavsky et al., 2004; Petrusilis, 2013; Liberles, 2014). Анализ современных представлений о роли этих факторов в развитии репродуктивной системы млекопитающих в зависимости от пола также входит в задачи данного обзора. Старение репродуктивной системы имеет видовую специфику у разных видов животных, хотя имеются базовые различия характера старения репродуктивной системы самцов и самок (Johnson et al., 1986; Gougeon et al., 1994; Vegueria et al., 2014; Duncan et al., 2017). Загадочным и малоизученным явлением является сохранение репродуктивных способностей и отсутствие снижения репродуктивного потенциала с возрастом, что характерно для голых землекопов (Buffenstein, 2008; Ma, Gladyshev, 2017). Изучение особенностей функционирования репродуктивной системы у разных видов млекопитающих, несомненно, представляет интерес в эволюционном плане, но также может явиться источником идей по развитию методов сохранения и восстановления фертильности. Отдельный раздел обзора посвящен обзору работ по



**Рис. 1.** Преовуляторный фолликул из яичника ювенильной самки горноста в возрасте 33 дней. Масштаб — 100 мкм. Окраска гематоксилин и эозин. Фото С.Я. Амстиславского.

созреванию, функционированию и старению репродуктивной системы человека, а также методам увеличения периода активности мужской и женской половой системы. Обсуждение современных подходов восстановления и сохранения фертильности и репродуктивного потенциала, основанных на вспомогательных репродуктивных технологиях, является главной целью этой обзорной статьи.

### ОСОБЕННОСТИ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ ЖЕНСКОЙ И МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Функциональной единицей женской репродуктивной системы млекопитающих является фолликул яичника, в котором и происходит оогенез (Peters, McNatty, 1980). Именно в фолликуле находится ооцит, окруженный питающими и поддерживающими его гранулезными клетками (рис. 1), которые также осуществляют гормональную функцию, пара- и аутокринную регуляцию (Peters, McNatty, 1980; Senger, 2003). Сперматогенез и спермиогенез, то есть образование и созревание мужских гамет происходит у млекопитающих в извитых семенных канальцах семенников, а завершается в эпидидимисе (Senger, 2003). Именно в семенниках, в извитых канальцах, находятся сперматогонии, из которых в дальнейшем образуются сперматозоиды. Там же, в извитых канальцах, в тесном контакте со сперматогониями и сперматидами, находятся клетки

Сертоли, выполняющие регуляторные и защитные функции (Senger, 2003; Neto et al., 2016).

Развитие половой системы у самок и самцов млекопитающих существенным образом различается. Так у самок сформирован пул первичных фолликулов уже в перинатальный период; ооциты у исследованных видов млекопитающих в не начавших еще развиваться под действием гонадотропных гормонов примордиальных фолликулах, находятся на стадии профазы I мейоза (Peters, McNatty, 1980; Berek, 2002; Leung, Adashi, 2018). Например, у мышей больше всего фолликулов на третьей неделе после рождения, потом начинаются волны атрезии и к моменту окончания периода вскармливания у мышей остается гораздо меньше фолликулов, чем было изначально (Peters, McNatty, 1980). Сходная ситуация и у других млекопитающих, в частности, у человека (Berek, 2002).

В отличие от репродуктивной системы самок млекопитающих, половая система самцов имеет свои особенности, тесно связанные с работой нейроэндокринной системы (Van der Molen et al., 1979; Senger, 2003). Сперматогенез у них начинается только после полового созревания, так как у новорожденных и неполовозрелых самцов гормональный статус препятствует этому процессу и сперматогонии находятся в пассивном «спящем» состоянии (Van der Molen et al., 1979). При этом половые гормоны, которые начинают активно продуцироваться в пубертатный период, оказывают воздействие на клетки Сертоли, участвующие в

поддержании нормального созревания и дифференцировки сперматозоидов (Fritz, 1978).

### ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ И СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА СОЗРЕВАНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

На созревание репродуктивной системы млекопитающих могут воздействовать различные внешние факторы. Имеется множество указаний на то, что некоторые гормоны и гормоноподобные соединения влияют на половое созревание самок и самцов, причем влияют по-разному (Амстиславский, Ерошенко, 2000).

В работе на мышах было показано, что воздействие на мать в период беременности экзогенным эстрадиолом или ксеноэстрогеном метоксихлором ускоряет половое созревание потомков женского пола (Amstislavsky et al., 2004). К значительному ускорению полового созревания самок приводило и воздействие ксеноэстрогеном метоксихлором и в течение первых двух недель жизни мышат (Ерошенко, 1991). Аналогичные исследования на крысах показали, что воздействие на крысят синтетическим эстрогеном этинилэстрадиолом и микоэстрогеном зеараленоном приводило к ускорению их полового созревания (Kriszt et al., 2015). Некоторые данные, указывают, что фитоэстрогены сои способны ускорять половое созревание девочек, хотя, в отличие от результатов экспериментов на лабораторных животных, данные полученные на людях, более противоречивы (Kim, Park, 2012).

На темпы развития репродуктивной системы самок крыс могут оказывать воздействие различные нейротрофические факторы, такие как фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3, а также целый ряд других факторов роста, например, трансформирующий фактор роста альфа (TGF альфа), инсулиноподобный фактор роста первого типа (IGF-I), эпидермальный фактор роста (EGF) и многие другие (Ojeda et al., 1992). Таким образом, преждевременное раннее половое созревание самок, которое у горноста является нормой (Амстиславский и др., 1994), у некоторых других млекопитающих может быть вызвано гормональными воздействиями во время критических периодов развития, в частности, в пренатальном и неонатальном онтогенезе (Амстиславский, Ерошенко, 2000).

Интересно отметить, что яичники неполовозрелых самок мышей и некоторых других млекопитающих являются чувствительной мишенью для гонадотропных гормонов, применяемых с целью вызывания суперовуляции (Амстиславский и др., 1991). Идея метода суперовуляции состоит в том, чтобы при воздействии комбинацией гормонов на животных-доноров эмбрионов вызвать у них разви-

тие максимально возможного числа фолликулов и овуляцию избыточного числа ооцитов. Ранее нами было показано, что у неполовозрелых самок мышей больше величина суперовуляторного ответа по сравнению с половозрелыми особями (Амстиславский и др., 1991) и качество ооцитов при суперовуляции у последних зависит от стадии эстрального цикла, в которую производят воздействие гормонами (Redina et al., 1994). Однако, несмотря на то, что у неполовозрелых самок мышей наблюдался существенно более сильный суперовуляторный ответ, овулировавшие ооциты были более низкого качества, чем у половозрелых самок мышей (Амстиславский и др., 1991).

Социальные воздействия также могут влиять на развитие репродуктивной системы самок у млекопитающих. Так, в частности, было обнаружено, что на созревание репродуктивной системы самок мышей могут влиять взрослые самцы и самки (Colby, Vandenberg, 1974; Drickamer, 1986; Smith et al., 1997). У многих видов млекопитающих, прежде всего, у грызунов, социальные воздействия реализуются посредством хемокоммуникации, в частности, через феромоны (Stowers, Kuo, 2015; Kiyokawa, 2017).

На мышах экспериментально были выявлены конкретные феромоны, ускоряющие половое созревание молодых самок (Nishimura et al., 1989; Novotny et al., 1999). На мохноногой хомячка было подтверждено ускорение развития половой системы у самок, если их содержать вместе со взрослым самцом и замедление развития, если самок содержать в однополой группе, что возможно также обусловлено действием феромонов (Gudermuth et al., 1992).

Присутствие других особей, либо их феромонов, также может влиять на созревание половой системы самцов мышей (Vandenberg, 1971; Kouyama, 2004). Так, на сперматогенез мышей могут оказывать воздействие феромоны как самцов, так и самок, что, по всей видимости, реализуется через нейроэндокринную систему (Vandenberg, 1971; Kouyama, 2004). В частности, на грызунах было показано, что 2,5-диметилпиразин вырабатываемый самками, содержащимися в однополой группе, не только подавляет эстральный цикл (эффект Ли-Буа) у самок мышей (Ma et al., 1998), но и угнетает репродуктивную активность самцов: снижает массу семенных пузырьков и предстательной железы, концентрацию тестостерона в плазме крови крыс (Yamada et al., 1993). С другой стороны, соединения, содержащиеся в моче самок, часто оказывают стимулирующее действие на репродуктивную систему самцов, в частности, через повышение уровня гонадотропных гормонов гипофиза (Maruniak, Bronson, 1976).

Развитие половой системы самцов во многом зависит от правильной работы эндокринной системы

(Van der Molen et al., 1979). Многие вещества, выделяющиеся при промышленном производстве, обладают антиандрогенными и эстрогеноподобными свойствами, и, накапливаясь в организме, оказывают негативное влияние на сперматогенез (Амстиславский, Ерошенко, 2000). В частности, различные химические соединения, используемые как в сельском хозяйстве, например, пестициды, так и при производстве органических полимеров могут негативно влиять на гормональный статус, и, как следствие, на сперматогенез различных видов млекопитающих (Mehrpour et al., 2014; Di Nisio, Foresta, 2019). Различные отходы промышленности, загрязняющие почвы и водоемы, например, фталаты, побочные продукты, образующиеся при синтезе фталевого ангидрида, которые относятся к ксеноэстрогенам, могут приводить к демаскулинизации, выражающейся в подавлении производства андрогенов, ослаблении действия тестостерона, а также снижении качества сперматозоидов, что, в конечном счете, приводит к бесплодию самцов грызунов (Savchuk et al., 2015). Также, нарушение продукции андрогенов с последующим нарушением сперматогенеза вызывают перфтороктановая кислота и перфтороктановый сульфат, которые используются в промышленности при получении фторполимеров (Zhang et al., 2014). Аналогичное воздействие на репродуктивную систему самцов грызунов может оказывать бисфенол А, который по химической формуле близок к эстрогену и используется в промышленности при получении пластмасс (Kobayashi et al., 2010).

### СТАРЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Общими признаком старения репродуктивной системы у самок млекопитающих являются снижение фолликулов в яичниках вплоть до полного их исчезновения. Наряду с этим, снижается качество ооцитов, в них происходят протеомные и митохондриальные изменения, больше становится активных форм кислорода (Vabayev et al., 2016; Duncan et al., 2017). Как было показано в экспериментах на самках мышей, замедление метаболизма при помощи рапамицина продлевает функционирование яичников (фолликулогенез, овуляция) даже у стареющих животных (Dou et al., 2017). Также, введение различных антиоксидантов при культивировании *in vitro* улучшает митохондриальную активность, экспрессию генов и развитие эмбрионов полученных от старых самок мышей (Silva et al., 2015). У видов с пренебрежимым старением, например, у голых землекопов, есть свои особенности. Репродуктивная система у них функционирует в течение всей жизни и фертильность практически не падает, в том числе и по причине замедленного метаболизма (Buffenstein, 2008).

У стареющих самок животных сложнее получить потомство естественным путем, чем в молодом возрасте. В частности, на крупном рогатом скоте (КРС) было обнаружено снижение компетентности ооцитов к развитию у старых коров (Malhi et al., 2007; Dias et al., 2014). Между тем, от стареющих самок животных, при снижении их способности к естественному размножению, вполне возможно получить полноценные эмбрионы при помощи метода суперовуляции и других репродуктивных технологий (Амстиславский и др., 1991; Dias et al., 2014; Magata et al., 2019).

У стареющих самцов продуцируется меньше сперматозоидов, они менее подвижные, больше становится дефектных форм, уменьшается площадь семенных канальцев, а также возрастает интенсивность свободно-радикального окисления, что вызывает изменение в структуре сперматозоидов и их ДНК (Salomon, Benfato, 2018; Tesi et al., 2018). Генетический материал сперматозоидов подвергается изменениям по мере старения самцов (Ozkosem et al., 2015), но благодаря онкосупрессору p53, который также играет важную роль и в процессе сперматогенеза, дефектные сперматозоиды элиминируются (Yin et al., 1998).

Между тем, общеизвестно, что от стареющих самцов разных видов млекопитающих сложно получить потомство естественным путем из-за описанных выше причин. Преодолеть этот возрастной барьер помогает ИО – искусственное осеменение. В свою очередь, как было показано на собаках, изменение параметров семени у старых особей может негативно повлиять и на фертильность после ИО (Tesi et al., 2018). Как в репродуктивной медицине, так и при работе со стареющими самцами других млекопитающих продемонстрировано успешное применение метода ИКСИ – интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (Ohta et al., 2009; Zini et al., 2017; Magata et al., 2019). Однако, данная процедура может оказывать влияние на экспрессию некоторых генов (Arias et al., 2015). Также перспективным направлением при работе со старыми самцами является культивирование *in vitro* сперматогониальных стволовых клеток, взятых в молодом возрасте и поддерживаемых в культуре *in vitro*, что было проверено в опытах на мышах (Schmidt et al., 2011). Качество семени старых самцов также можно повысить и при помощи специальной диеты. Как было показано в экспериментах на крысах, добавление к стандартному рациону экстракта корейского красного женьшеня улучшает сперматогенез у стареющих крыс (Kopalli et al., 2017).

### ПАРАДОКС РАННЕГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ САМОК У ГОРНОСТАЯ

Горностай (*Mustela ermine*) является представителем семейства куньих и широко распростра-

нен в палеарктической зоне Евразии и Северной Америки (Wright, 1963; Терновский, 1983). Этот небольшой по размеру зверек, так же, как и родственник ему вид длиннохвостой ласки (*Mustela frenata*) демонстрирует раннее половое созревание самок, у которых еще во время периода вскармливания появляются признаки эструса и способность к успешному спариванию (Wright, 1963; Терновский, 1983; Амстиславский и др., 1994).

Для горностая (*Mustela erminea*) характерен длительный период облигатной диапаузы (Терновский, 1983; Амстиславский и др., 1994; Amstislavsky, Ternovskaya, 2000). Кроме горностая облигатная диапауза характерна и для некоторых других представителей куницеобразных (Wright, 1963; Amstislavsky, Ternovskaya, 2000). В настоящее время, эмбриональная диапауза была обнаружена у 130 видов млекопитающих, относящихся к самым разным зоологическим таксонам (Renfree, Fenelon, 2017), однако, лишь у горностая и длиннохвостой ласки она удивительным образом сочетается с феноменом раннего полового созревания самок (Wright, 1963; Терновский, 1983; Амстиславский и др., 1994).

Для самок горностая характерно раннее половое созревание, еще в период их вскармливания в гнезде; возможность оплодотворения таких ювенильных самок взрослыми самцами была подтверждена многолетними исследованиями Д.В. Терновского и Ю.Г. Терновской на разводимой в неволе популяции горностая (Терновский, 1983). Нами было впервые показано, что такое спаривание взрослых самцов с ювенильными самками провоцирует у них овуляцию ооцитов, при этом нами было документировано преимплантационное развитие эмбрионов вплоть до их имплантации (Амстиславский и др., 1994). Исследование яичников таких ювенильных самок показало наличие активного фолликулогенеза, при этом имели и преовуляторные фолликулы готовые к овуляции (рис. 1). Причем экзогенные гормональные воздействия влияют на характер овуляции и развитие эмбрионов у ювенильных самок горностая (Амстиславский и др., 1997). Полевые исследования, проведенные в Новой Зеландии, также указывают на то, что ювенильные самки горностая оплодотворяются взрослыми самцами еще в гнезде в период вскармливания (King, Moody, 1982). Переход эмбриона в матку у горностая происходит лишь на 11-й день после спаривания (Амстиславский и др., 1994), тогда как у большинства других видов млекопитающих это осуществляется с третьего по восьмой день (Austin, 1982). После попадания в матку эмбрионы могут не имплантироваться в течение 8–9 мес. При этом, во время диапаузы зародыши горностая увеличиваются в диаметре примерно в 10 раз (Амстиславский и др., 1994).

## ГОЛЫЕ ЗЕМЛЕКОПЫ И ПАРАДОКС СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ С ВОЗРАСТОМ

Современные представления о биологических основах и типах старения во многом основаны на трудах Калеба Финча. Финч (Finch, 1990) выделил три типа старения: быстрое (rapid), постепенное (gradual) и пренебрежимое (negligible). Особый интерес для изучения старения репродуктивной системы представляют виды животных с пренебрежимым старением. Их идентифицируют по следующим критериям: отсутствие возрастания смертности в зависимости от возраста; отсутствие снижения репродуктивного потенциала после полового созревания; отсутствие снижения физиологических способностей и резистентности к заболеваниям с возрастом (Finch, 1990). По современным представлениям, существует лишь несколько видов млекопитающих, которые удовлетворяют некоторым, хотя не всем критериям пренебрежимого старения. Это, прежде всего, голые землекопы (*Heterocephalus glaber*) представители отряда грызунов, которых изучают в лабораторных условиях и аспекты их биологии, в том числе репродуктивной, достаточно хорошо исследованы; голые землекопы удовлетворяют некоторым критериям пренебрежимого старения (Buffenstein, 2008; Dhillon, Denu, 2017; Lagunas-Rangel, Chavez-Valencia, 2017; Ma, Gladyshev, 2017; Manskikh et al., 2017; Valenzano et al., 2017; Sumbera, 2019). Другими видами млекопитающих, которые условно могут быть отнесены к животным с пренебрежимым старением, являются гренландский кит (*Balaena mysticetus*) и, возможно, африканский слон (*Loxodonta africana*), а также некоторые виды летучих мышей и слепышей (Seim et al., 2013; Tacutu et al., 2013; Ma, Gladyshev, 2017), которые существенно менее исследованы, чем голые землекопы в плане их репродукции и продолжительности жизни. Таким образом, голые землекопы являются интересным объектом для изучения процессов старения, в том числе и репродуктивной системы, естественные долгожители, максимальная продолжительность жизни которых составляет 28 лет *ex situ*, что резко отличает данный вид от млекопитающих сходного размера (Buffenstein, 2008). Эти животные отличаются от остальных грызунов более поздним половым созреванием и более длительной беременностью (Jarvis, 1991; Smith et al., 1997). Голые землекопы являются эусоциальными животными с крайней формой кооперативного размножения; в репродукции участвует только одна доминантная самка и от одного до трех самцов (Jarvis, 1991). При этом доминантные особи участвуют в размножении на протяжении всей своей жизни, не теряя фертильности (Buffenstein, 2008; Valenzano et al., 2017; Sumbera, 2019). Так доминантная самка за 24 года своей жизни способна оставить до 900 потомков. После ги-

бели доминантной самки ее место занимает другая, наиболее сильная в конкурентной борьбе (Jarvis, 1991). Таким образом, голые землекопы подходят, по крайней мере, под один из критериев пренебрежимого старения – отсутствие снижения репродуктивного потенциала после полового созревания. Однако, у самцов голых землекопов в возрасте 20 и более лет были обнаружены нейроэндокринная карцинома и аденокарцинома, что опровергает гипотезу об отсутствии у этого вида патологий данного типа (Delaney et al., 2016). В связи с чем данный вид не удовлетворяет критерию отсутствие снижения физиологических способностей и резистентности к заболеваниям с возрастом.

Доминантная самка подавляет фертильность других особей, при этом, как показали исследования, не столько при помощи феромонов (Faulkes, Abbott, 1993), но посредством других механизмов, опосредованных через социальные взаимодействия, которые могут приводить к подавлению способности к размножению (Faulkes, Abbott, 1996; Smith et al., 1997). Физиологически такое подавление репродуктивной функции не участвующих в размножении самок может быть реализовано через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, поскольку показано, что у них уровень кортизола в моче выше, чем у доминантных самок, участвующих в размножении (Faulkes, Abbott, 1996).

#### РАЗВИТИЕ И СТАРЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

У человека миграция первичных половых клеток из желточного мешка в гонады плода начинается с 7–8 нед. беременности и к 16 нед. в яичниках определяются ооциты. Максимальным число половых клеток становится к 20–22 нед. беременности, когда их насчитывается около 7 млн, в дальнейшем происходит массивная атрезия, и к моменту родов в яичниках насчитывается всего около 1 млн яйцеклеток. К началу менструальной функции в яичниках остается лишь от 250 до 500 тыс. ооцитов (Faddy, Gosden, 1995; Berek, 2002). По достижении же возраста 50 лет их остается всего лишь около 1500 (Faddy, Gosden, 1995).

Оптимальным репродуктивным возрастом для женщины считается период с 25 до 35 лет. Начиная примерно с 32 лет фертильность женщин постепенно угасает, что проявляется в снижении числа беременностей и родов и увеличением количества выкидышей у женщин старше 35 лет (Steiner, Jukic, 2016). Тем не менее, менструальная функция сохраняется у женщин намного дольше. Часто понятия менструальной и репродуктивной функции воспринимаются как синонимы, однако, это не совсем так. Одной из основных причин угасания фертильности является изменение рабо-

ты яичников, а точнее изменения в числе и качестве яйцеклеток, при этом циклические изменения в яичнике, собственно овуляция, сохраняются в течение довольно длительного времени. Вопрос сохранения и восстановления женской репродуктивной функции является актуальным. Не смотря на развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), направленных на женское репродуктивное здоровье (Sharma et al., 2018), возможности сохранения репродуктивных функций у женщин старшей возрастной категории ограничены и по сей день.

С момента становления менструальной функции происходит выход фолликулов из состояния покоя, начинается их рост (Faddy, Gosden, 1995; Berek, 2002). Эти процессы приводят к появлению доминантного фолликула и заканчиваются овуляцией. Фолликулогенез можно разделить на следующие стадии: 1 – выход из состояния покоя, формирование пула растущих фолликулов, 2 – базальный рост до стадии малого антрального фолликула, 3 – селекция и созревание доминантного фолликула. Первые два этапа продолжаются у человека около 200 дней и являются гормон-независимыми, то есть не управляются гормоном гипофиза (в первую очередь ФСГ) напрямую, а регулируются внутренними факторами яичника, многие из которых окончательно не определены (Faddy, Gosden, 1995; McGee, Hsueh, 2000; Adhikari, Liu, 2009).

В качестве возможного механизма выхода фолликулов из состояния покоя предложена теория “латеральной спецификации”, которая предполагает, что дифференциация фолликулов начинается с потери боковых контактов с соседними фолликулами (Baker, Spears, 1999). Показано существование различных супрессорных факторов, удерживающих фолликулы в состоянии покоя, таких как *P TEN* ген-супрессор опухолей, сигнальный путь *Hippo*, отвечающий за ограничение роста и поддержание размера органов, факторов транскрипции *FOXO* (Zhao et al., 2011; Liu-Chittenden et al., 2012). Выход фолликулов из состояния покоя происходит непрерывно в течение репродуктивного периода у женщины, но не является равномерным. Так в возрасте 24–25 лет ежедневно начинают дифференцироваться около 50 примордиальных фолликулов, в 34–35 лет около 15 фолликулов, а в 44–45 лет только около 3 фолликулов (Faddy, Gosden, 1995).

Третий этап продолжается от 14 до 30 дней и регулируется гормонами гипофиза (ФСГ и ЛГ), что на практике используется при индукции суперовуляции в программах ВРТ. Применение индукции суперовуляции не истощает овариальный резерв, так как воздействует только на фолликулы, достигшие соответствующей стадии, предотвращая атрезию большого числа антральных фол-

ликулов в ходе селекции доминантного (Назаренко, Смирнова, 2004).

За жизнь у женщины происходит около 400–500 овуляций (Berek, 2002). Однако, у человека, лишь очень небольшой процент фолликулов яичника овулирует. Большинство же фолликулов в процессе развития подвергается атрезии, которая регулируется тонким взаимодействием про- и антиапоптотических факторов (McGee, Hsueh, 2000). В возрасте старше 38 лет к этому процессу прибавляется уменьшение числа примордиальных фолликулов, что значительно ускоряет процесс угасания функции яичников (Gougeon et al., 1994).

Большинство исследователей сходятся во мнении, что угасание репродуктивной функции у женщин начинается в возрасте 36–40 лет, при этом менструальная функция сохраняется в среднем до 50 лет. Угасание репродуктивной функции проявляется снижением частоты наступления беременности, увеличением количества ранних потерь беременности по причине хромосомных аномалий, выявляемых у эмбрионов. Анеуплоидии, наиболее распространенные и клинически значимые хромосомные аномалии, возникают в основном из-за ошибок сегрегации во время мейоза и тесно связаны с возрастом женщин (Demko et al., 2016). Так трисомии встречаются в 35% всех клинически признанных беременностей у женщин старше 40 лет, и лишь только в 2–3% – у женщин в возрасте от 20 лет (Hassold, Hunt, 2001). Другие исследования, в частности, полный анализ кариотипа первого полярного тела, также указывают на низкую частоту анеуплоидии (3%) в ооцитах молодых фертильных женщин (Fragouli et al., 2009). Исследования хромосомного набора эмбрионов, при выполнении преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) в программах ВРТ с использованием полногеномных методов (aCGH, NGS), показали, что у женщин со средним возрастом около 40 лет общий уровень аномалий ооцитов составил 70%, а аномалиями метафазы-II преобладали над аномалиями метафазы-I, частота анеуплоидии составляет 50 и 40.3% соответственно (Fragouli et al., 2011). Причиной этого могут быть дефекты мейотического веретена, которые довольно часто встречаются у женщин в возрасте 40–45 лет (Battaglia et al., 1996).

В настоящее время единственным эффективным методом помощи в реализации репродуктивной функции женщинам старшей возрастной группы является донорство ооцитов, полученных у женщин моложе 35 лет. Индукции суперовуляции и получение ооцитов у пациенток старшей возрастной группы также возможны, однако на практике количество яйцеклеток резко снижено, сопровождается аномальным оплодотворением и отсутствием бластуляции (Боярский, 2005).

Долгое время считалось, что ооциты в организме женщины не обновляются, по завершении формирования гонад в эмбриональном и перинатальном периоде, а лишь расходуются в течение жизни. Подобное описание называется теорией “хранения”. Слабым местом этой теории представляется необходимость существования сформированных ооцитов в течение десятков лет до их использования с риском накопления изменений под воздействием факторов внешнего воздействия. Так же теория “хранения” ооцитов не объясняет довольно резкого ухудшения качества ооцитов в возрасте около 38–40 лет (Bukovsky, Caudle, 2012).

В 1995 году было показано, что фолликулярное обновление яичников существует у взрослых женщин (Bukovsky et al., 1995). Этой же группой исследователей было продемонстрировано, что бипотентные овариальные стволовые клетки у взрослых женщин происходят из оболочки яичника и, мигрируя в строму яичника, превращаются в гнезда гранулезных клеток и ооциты, образуя новые фолликулы (Bukovsky et al., 2004). По мнению авторов, управление фолликулярным обновлением осуществляется иммунной системой, статус которой изменяется в возрасте около 38 лет, что приводит к прекращению нео-оогенеза и, соответственно, к угасанию репродуктивной функции, проявляющемуся в накоплении генетических изменений в яйцеклетках (Bukovsky, Caudle, 2012).

Была также проведена серия работ по нео-оогенезу *in vitro* из овариальных стволовых клеток, полученных из яичников без фолликулов у женщин в постменопаузе и с ПНЯ – преждевременной недостаточностью яичников (Bukovsky, Virant-Klun, 2007). Несомненно, подобные исследования имеют огромный потенциал для создания методов по сохранению и восстановлению репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями и ПНЯ (Baas, 2012).

На сегодняшний день наиболее эффективным и распространенным способом сохранения фертильности у женщин является витрификация ооцитов, позволяющая сохранить репродуктивный потенциал при “отложенном материнстве” или выявлении онкологических заболеваний, требующих цитотоксической терапии. Недостатком витрификации ооцитов является невозможность ее применения при уже развившейся недостаточности яичников и неэффективность в старшем репродуктивном возрасте при накоплении генетических изменений в яйцеклетках. В странах Европы и Америки, сохранение женской репродуктивной функции с помощью витрификации ооцитов используется все шире, и носит название “social freezing” (Амстиславский и др., 2015). Однако в России этот подход применяется крайне редко, в первую очередь из-за низкой информированности населения.

Тем не менее ученые не оставляют попыток найти возможности восстановления репродуктивной функции у женщин с ПНЯ. Так в 2013 году группой японских исследователей описана методика “активации фолликулов” с помощью хирургического забора яичниковой ткани с последующей ее фрагментацией и реимплантацией в ткань второго яичника (Kawamura et al., 2013). Фрагментация овариальной ткани с ее последующей реимплантацией приводит к инактивации сигнального пути *Hippo*, в результате наблюдается выход первичных фолликулов из “состояния покоя” без фармакологического воздействия. Благодаря данной технологии испанской группой авторов было достигнуто 3 спонтанных беременности у 14 пациенток (Díaz-García, Pellicer, 2016). Подобный опыт по “активации фолликулов” получен и в России (Адамян и др., 2019).

Несмотря на то, что матка и маточные трубы не столь подвержены возрастным изменениям как яичники (Abdalla et al., 1997), существует повышенный риск развития многих патологических процессов, которые могут повлиять на репродуктивную функцию, что, в конечном итоге, уменьшает шансы наступления беременности и повышает вероятность осложнений (Winkler, 2014). К таким процессам относятся воспалительные заболевания органов малого таза, аденомиоз, полипы и гиперплазия эндометрия, миома тела матки, риск развития которых возрастает с возрастом (Winkler, 2014).

Многие исследования показывают, что поздняя беременность чаще сопровождается осложнениями (Kahveci et al., 2018). В 2015 году группа исследователей из Израиля показала, что частота гестационного диабета и гестационной гипертензии была значительно выше у женщин старше 35 лет и достоверно увеличивалась с возрастом (Schimmel et al., 2015). Помимо этого, беременность у женщин старшего репродуктивного возраста чаще сопровождается преэклампсией (Duckitt, Harrington, 2005), повышенной частотой кесарева сечения и преждевременными родами (Baser et al., 2013). Подобные осложнения описаны и для случаев беременности, которые были достигнуты с использованием методов ВРТ у женщин старшей возрастной группы: гестационный сахарный диабет, гестационная гипертензия (Zhu et al., 2016), а также преждевременные роды и другие отклонения (Pandey et al., 2012). При существовании патологии матки или заболеваний, не позволяющих вынашивать беременность, решением может быть использование суррогатного материнства (Brinsden, 2003).

Некоторые исследователи пишут о значительном увеличении риска неблагоприятных исходов беременности у возрастных матерей, включая материнскую смерть, а также риск мертворождения

и перинатальную смертность (Laoraiboon et al., 2014). Однако другие работы опровергают эти данные, объясняя отсутствие неблагоприятных исходов хорошей дородовой помощью и постоянным мониторингом беременности, а также своевременным предотвращением беременности в случаях диагностики серьезных патологий плода (Schimmel et al., 2015).

Мужская репродуктивная система менее подвержена возрастным изменениям, чем женская (Beguiria et al., 2014). Это связано с сохранением в мужских половых железах сперматогониев, по некоторым данным до 90 лет (Johnson et al., 1986), которые способны самообновляться и восстанавливать структуру сперматогенного эпителия при его повреждениях (Johnson, 1986). Значительная часть сперматозоидов гибнет в процессе мейотического деления, что является частью механизма осуществления элиминации мужских половых клеток с хромосомными нарушениями (Захидов, Кулибин, 2006). Однако важно добавить, что при сильной мутагенной нагрузке данный механизм элиминации может не справиться с огромным количеством мутаций, возникающих в мужских половых клетках (Захидов, Кулибин, 2006). Показано, что число мутаций возрастает с возрастом, и именно потомки отцов старшей возрастной группы имеют больший риск стать носителями таких мутаций (Kong et al., 2012).

С течением времени у мужчин выявляется изменения морфологии яичек, снижение уровня андрогенов, проявляющееся в снижении сексуальной активности (Sartorius, Nieschlag, 2009) и ухудшение качества спермы: уменьшение объема, снижение подвижности сперматозоидов, их количества и жизнеспособности, изменение морфологии сперматозоидов (Veron et al., 2018). В последнее время активно обсуждается вопрос о вкладе в изменение сперматогенеза факторов, связанных со старением организма и воздействием факторов окружающей среды, накопления ксенобиотиков. Несомненно, ухудшение параметров эякулята приводит к невозможности сперматозоидов самостоятельно достичь яйцеклетки и осуществить оплодотворение. В таком случае для реализации репродуктивной функции применяется метод ИКСИ. Влияние отцовского возраста на целостность ДНК сперматозоидов до сих пор остается спорным вопросом. Некоторые исследователи пишут о наличии у возрастных мужчин более высокой частоты анеуплоидий и точечных мутаций, большого количества разрывов ДНК сперматозоидов, генетического импринтинга и других хромосомных аномалий (Sloter et al., 2004; Thacker, 2004). Другие же демонстрируют в своих статьях отсутствие корреляции между возрастом мужчины и частотой нарушений в целостности ДНК сперматозоидов (Winkle et al., 2009). Однако нет сомнений в том, что мужское старение, так-

же, как и женское, негативно влияет на будущую беременность и ее исход (Sartorius, Nieschlag, 2009). Таким образом, и мужской, и женский возраст играют важную роль в процессах инициации беременности, ее поддержания и исхода, а также дальнейшей жизни ребенка.

Развитие, функционирование и старение репродуктивной системы является актуальным вопросом, как для медицины, так и для сельского хозяйства и сохранения редких и исчезающих видов животных. За более чем 40 лет активного использования вспомогательных репродуктивных технологий получено много данных об особенностях гамето- и эмбриогенеза, существенно увеличилось количество репродуктивной функции как человека, так и других млекопитающих, созданы банки половых клеток и эмбрионов редких видов животных. Приведенный в статье обзор данных указывает на коренное отличие в развитии женской и мужской репродуктивной системы. Если у самок большинства млекопитающих пул фолликулов сформирован уже в перинатальный период и число фолликулов и ооцитов в яичниках в течение постнатального онтогенеза непрерывно уменьшается и у стареющих самок их практически не остается, то у самцов сперматогенез начинается только после полового созревания, так как у новорожденных и неполовозрелых самцов гормональный статус препятствует этому процессу. Однако, сперматогенез у самцов большинства млекопитающих и человека продолжается и у стареющих особей. Соответственно, в отличие от самок, у самцов отсутствует “субстрат” для раннего полового созревания и сам феномен “precocious sexual maturation”, который наблюдается при некоторых воздействиях на лабораторных грызунов в пре- и неонатальном онтогенезе, а также является облигатным свойством развития у горностая, характерен для созревания именно женской репродуктивной системы. Тем не менее, в силу различных причин, естественное размножение становится затруднительным и у стареющих самцов и у самок млекопитающих. Современные репродуктивные технологии, такие как вызванная гормональными препаратами суперовуляция, ИО, ЭКО, ИКСИ, а также замораживание и последующее дозревание *in vitro* ооцитов и сперматогонимальных стволовых клеток, взятых в молодом возрасте и поддерживаемых в культуре, позволяет существенно расширить “возрастную” рамку воспроизводства ценных лабораторных, сельскохозяйственных и других видов млекопитающих, а также преодолеть возрастной барьер при получении потомства у человека.

Работа выполнена при поддержке РФФИ № 19-016-00025 и бюджетного проекта ИЦиГ СО РАН № 0324-2019-0041.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адамян Л.В., Дементьева В.О., Асатурова А.В., Назаренко Т.А. Одноэтапный хирургический метод активации функции яичников (первое клиническое наблюдение) // Проблемы репродукции. 2019. Т. 25(1). С. 97–99.
- Амстиславский С.Я., Максимовский Л.Ф., Воронников М.Т. Методы биотехнологии в практике разведения животных. Новосибирск: Изд-во ИЦиГ, 1991. 170 с.
- Амстиславский С.Я., Максимовский Л.Ф., Терновская Ю.Г., Терновский Д.В. Особенности биологии размножения и развития зародышей у горностая // Зоологический журнал. 1994. Т. 73. № 11. С. 124–131.
- Амстиславский С.Я., Максимовский Л.Ф., Зудова Г.А., Терновская Ю.Г. Суперовуляция, вызванная введением препаратов ГСЖК у кунцеобразных // Онтогенез. 1997. Т. 28. С. 359–366.
- Амстиславский С.Я., Ерошенко В.П. Влияние эстрогенов на развитие репродуктивной системы млекопитающих // Онтогенез. 2000. Т. 31. С. 165–177.
- Амстиславский С.Я., Кожевникова В.В., Казак Е.А., Рожкова И.Н. Перспективы репродуктивной медицины // Природа. 2015. № 11. С. 37–45.
- Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия методом ЭКО-ПЭ. Лечение женского и мужского бесплодия (вспомогательные репродуктивные технологии) / Под ред. Кулакова В.И., Леонова Б.В., Кузьмичева Л.Н. М.: МИА, 2005. С. 53–60.
- Захидов С.Т., Кулибин А.Ю. Усиление генетической нестабильности сперматогенной системы у ускоренно стареющих мышей SAMP1 под влиянием модельного мутагена дипина // Докл. РАН. 2006. Т. 407. С. 411–413.
- Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг // Проблемы репродукции. 2004. № 1. С. 39–43.
- Терновский Д.В. Биология размножения и развития горностая (Carnivora, Mustelidae) // Зоологический журнал. 1983. Т. 62. № 7. С. 1097–1105.
- Abdalla H.I., Wren M.E., Thomas A., Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor // Hum. Reprod. 1997. V. 12. № 4. P. 827–829.
- Adhikari D., Liu K. Molecular mechanisms underlying the activation of mammalian primordial follicles // Endocr. Rev. 2009. V. 30. P. 438–464.
- Amstislavsky S., Ternovskaya Yu. Reproduction in mustelids // Animal Reprod. Sci. 2000. V. 60. P. 571–581.
- Amstislavsky S.Y., Kizilova E.A., Golubitsa A.N., Vasilkova A.A., Eroschenko V.P. Preimplantation exposures of murine embryos to estradiol or methoxychlor change postnatal development // Reprod. Toxicol. 2004. V. 18. № 1. P. 103–108.
- Arias M.E., Risopatron J., Sanchez R., Felmer R. Intracytoplasmic sperm injection affects embryo developmental potential and gene expression in cattle // Reprod. Biol. 2015. V. 15. № 1. P. 34–41.

- Austin C.R. The Egg. Reproduction in Mammals. Germ Cells and Fertilization / Eds. Austin C., Short R., London, Cambridge, 1982. P. 46–62.
- Baas T. Repowering the Ovary. Science-Business eXchange, 2012. P. 4–6.
- Babayev E., Wang T., Szigeti-Buck K. et al. Reproductive aging is associated with changes in oocyte mitochondrial dynamics, function, and mtDNA quantity // *Maturitas*. 2016. V. 93. P. 121–130.
- Baker S.J., Spears N. The role of intra-ovarian interactions in the regulation of follicle dominance // *Hum. Reprod. Update*. 1999. V. 5. № 2. 153–165.
- Baser E., Seckin K.D., Erkilinc S. et al. The impact of parity on perinatal outcomes in pregnancies complicated by advanced maternal age // *J. Turk. Germ. Gynecol. Assoc.* 2013. V. 14. № 4. P. 205.
- Battaglia D.E., Goodwin P., Klein N.A., Soules M.R. Fertilization and early embryology: Influence of maternal age on meiotic spindle assembly oocytes from naturally cycling women // *Hum. Reprod.* 1996. V. 11. № 10. P. 2217–2222.
- Begueria R., Garcia D., Obradors A., et al. Paternal age and assisted reproductive outcomes in ICSI donor oocytes: is there an effect of older fathers? // *Hum. Reprod.* 2014. V. 29. № 10. P. 2114–2122.
- Berek J.S. Novak's Gynecology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2002. 1432 p.
- Brinsden P.R. Gestational surrogacy // *Hum. Reprod. Update*. 2003. V. 9. № 5. P. 483–491.
- Buffenstein R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole/rat: insights from a success/fully aging species // *J. Comp. Physiol. B*. 2008. V. 178. P. 439–445.
- Bukovsky A., Keenan J.A., Caudle M.R., Wimalasena J., Upadhyaya N.B., Van Meter S.E. Immunohistochemical studies of the adult human ovary: possible contribution of immune and epithelial factors to folliculogenesis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. V. 33. P. 323–340.
- Bukovsky A., Caudle M.R., Svetlikova M., Upadhyaya N.B. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004. V. 2. P. 20.
- Bukovsky A., Virant-Klun I. Adult stem cells in the human ovary // *Stem Cells in Reproductive Medicine: Basic Science & Therapeutic Potential* / Ed. Simon C., Pellicer A. London: Informa Healthcare. 2007. P. 53–69.
- Bukovsky A., Caudle M.R. Immunoregulation of follicular renewal, selection, POF, and menopause *in vivo*, vs. neo-oogenesis *in vitro*, POF and ovarian infertility treatment, and a clinical trial // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. V. 10. P. 97.
- Colby D.R., Vandenberg J.G. Regulatory effects of urinary pheromones on puberty in the mouse // *Biol. Reprod.* 1974. V. 11. № 3. P. 268–279.
- Delaney M.A., Ward J.M., Walsh T.F. et al. Initial case reports of cancer in naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*) // *Vet. Pathol.* 2016. V. 53. № 3. P. 691–696.
- Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C., Petrov D.A., Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening // *Fertil. Steril.* 2016. V. 105. № 5. P. 1307–1313.
- Dhillon R.S., Denu J.M. Using comparative biology to understand how aging affects mitochondrial metabolism // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017. V. 455. P. 54–61.
- Di Nisio A., Foresta C. Water and soil pollution as determinant of water and food quality/contamination and its impact on male fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019. V. 17. № 1. P. 4.
- Dias F.C., Khan M.I., Adams G.P., Sirard M.A., Singh J. Granulosa cell function and oocyte competence: Super-follicles, super-moms and super-stimulation in cattle // *Anim. Reprod. Sci.* 2014. V. 149. № 1–2. P. 80–89.
- Diaz-Garcia C., Pellicer A. Follicle activation in patients with poor ovarian response through fragmentation of the ovarian tissue. 2016. Accessed July 17, 2018. Available at: <https://trialbulletin.com/lib/entry/ct-02354963>
- Dou X., Sun Y., Li J. et al. Short-term rapamycin treatment increases ovarian lifespan in young and middle-aged female mice // *Aging Cell*. 2017. V. 16. № 4. P. 825–836.
- Drickamer L.C. Effects of urine from females in oestrus on puberty in female mice // *J. Reprod. Fertil.* 1986. V. 77. № 2. P. 613–622.
- Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies // *Bmj*. 2005. V. 330. № 7491. P. 565.
- Duncan F.E., Jasti S., Paulson A. et al. Age-associated dysregulation of protein metabolism in the mammalian oocyte // *Aging Cell*. 2017. V. 16. № 6. P. 1381–1393.
- Eroschenko V.P. Ultrastructure of vagina and uterus in young mice after methoxychlor exposure // *Reprod. Toxicol.* 1991. V. 5. P. 427–435.
- Faddy M., Gosden R. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary // *Hum. Repr.* 1995. V. 10. P. 770–775.
- Faulkes C.G., Abbott D.H. Evidence that primer pheromones do not cause social suppression of reproduction in male and female naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*) // *J. Reprod. Fertil.* 1993. V. 99. № 1. P. 225–230.
- Faulkes C.G., Abbott D.H. The physiology of a reproductive dictatorship: regulation of male and female reproduction by a single breeding female in colonies of naked mole-rats // *Cooperative Breeding in Mammals* / Eds. Nancy G. Solomon, Jeffrey A. French. Omaha: Cambridge University Press, 1996. P. 302–334.
- Finch C.E. Longevity, Senescence, and the Genome. Chicago. University of Chicago Press, 1990.
- Fragouli E., Escalona A., Gutierrez-Mateo C. et al. Comparative genomic hybridization of oocytes and first polar bodies from young donors // *Reprod. Biomed. Online*. 2009. V. 19. № 2. P. 228–237.
- Fragouli E., Alfarawati S., Goodall N.N. et al. The cytogenetics of polar bodies: insights into female meiosis and the diagnosis of aneuploidy // *MHR: Bas. Sci. Reprod. Med.* 2011. V. 17. № 5. P. 286–295.
- Fritz I.B. Sites of action of androgens and follicle stimulating hormone on cells of the seminiferous tubule // *Biochemical Actions of Hormones* / Ed. Litwack G. New York: Academic Press, 1978. V. 5.
- Gougeon A., Echochard R., Thalabard J.C. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women // *Biol. Reprod.* 1994. V. 50. P. 653–663.

- Gudermuth D.F., Butler W.R., Johnston R.E.* Social influences on reproductive development and fertility in female Djungarian hamsters (*Phodopus campbelli*) // *Horm. Behav.* 1992. V. 26. № 3. P. 308–329.
- Hassold T., Hunt P.* To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy // *Nature Rev. Gen.* 2001. V. 2. № 4. P. 280.
- Jarvis J.U.M.* Reproduction of naked mole-rats. In *The Biology of the Naked Mole-Rat: Monographs in Behavior and Ecology* / Ed. Sherman P.W., Jarvis J.U.M., Alexander R.D. Princeton NJ. Princeton Univ. Press, 1991. P. 384–425.
- Johnson L.* Spermatogenesis and aging in the human // *J. Androl.* 1986. V. 7. P. 331–354.
- Johnson L., Petty C.S., Neaves W.B.* Age-related variation in seminiferous tubules in men: a stereologic evaluation // *J. Androl.* 1986. V. 7. P. 316–322.
- Kahveci B., Melekoglu R., Evruke I.C., Cetin C.* The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies // *BMC Pregn. Child.* 2018. V. 18. № 1. P. 343.
- 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. V. 110. № 43. P. 17474–17479.
- Kim S.H., Park M.J.* Effects of phytoestrogen on sexual development // *Korean. J. Pediatr.* 2012. V. 55. P. 265–271.
- King C.M., Moody J.E.* The biology of the stoat (*Mustela erminea*) in the national parks of New Zealand. IV. Reproduction // *New Zealand Journal of Zoology.* 1982. V. 9. P. 103–118.
- Kiyokawa Y.* Social odors: alarm pheromones and social buffering // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017. V. 30. P. 47–65.
- Kobayashi K., Ohtani K., Kubota H., Miyagawa M.* Dietary exposure to low doses of bisphenol a: effects on reproduction and development in two generations of C57BL/6J mice // *Congenit. Anom. (Kyoto).* 2010. V. 50. P. 159–170.
- Kong A., Frigge M.L., Masson G. et al.* Rate of *de novo* mutations and the importance of father's age to disease risk // *Nature.* 2012. V. 488. P. 471–475.
- Kopalli S.R., Cha K.M., Ryu J.H. et al.* Korean red ginseng improves testicular ineffectiveness in aging rats by modulating spermatogenesis-related molecules // *Exp. Gerontol.* 2017. V. 90. P. 26–33.
- Koyama S.* Primer effects by conspecific odors in house mice: a new perspective in the study of primer effects on reproductive activities // *Horm. Behav.* 2004. V. 46. № 3. P. 303–310.
- Kriszt R., Winkler Z., Polyak A. et al.* Xenoestrogens ethinyl estradiol and zearalenone cause precocious puberty in female rats via central kisspeptin signaling // *Endocrinology.* 2015. V. 156. P. 3996–4007.
- Lagunas-Rangel F.A., Chavez-Valencia V.* Learning of nature: The curious case of the naked mole rat // *Mech. Ageing. Dev.* 2017. V. 164. P. 76–81.
- Laopaiboon M., Lumbiganon P., Intarut N. et al.* Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment // *BJOG: An Inter. J. Obst. Gynaecol.* 2014. V. 121. P. 49–56.
- Leung P., Adashi E.* *The Ovary.* 3rd ed. Academic Press, 2018. 625 p.
- Liberles S.D.* Mammalian pheromones // *Annu. Rev. Physiol.* 2014. V. 76. P. 151–175.
- Liu-Chittenden Y., Huang B., Shim J.S. et al.* Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP // *Genes. Dev.* 2012. V. 26. № 12. P. 1300–1305.
- Ma S., Gladyshev V.N.* Molecular signatures of longevity: Insights from cross-species comparative studies // *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2017. V. 70. P. 190–203.
- Ma W., Miao Z., Novotny M.V.* Role of the adrenal gland and adrenal-mediated chemosignals in suppression of estrus in the house mouse: the lee-boot effect revisited // *Biol. Reprod.* 1998. V. 59. № 6. P. 1317–1320.
- Magata F., Tsuchiya K., Okubo H., Ideta A.* Application of intracytoplasmic sperm injection to the embryo production in aged cows // *J. Vet. Med. Sci.* 2019. V. 81. № 1. P. 84–90.
- Malhi P.S., Adams G.P., Mapletoft R.J., Singh J.* Oocyte developmental competence in a bovine model of reproductive aging // *Reproduction.* 2007. V. 134. № 2. P. 233–239.
- Manskikh V.N., Averina O.A., Nikiforova A.I.* Spontaneous and experimentally induced pathologies in the naked mole rat (*Heterocephalus glaber*) // *Biochemistry (Mosc).* 2017. V. 82. № 12. P. 1504–1512.
- Maruniak J.A., Bronson F.H.* Gonadotropic responses of male mice to female urine // *Endocrinology.* 1976. V. 99. P. 963–969.
- McGee E., Hsueh A.* Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles // *Endocrin. Rev.* 2000. V. 21. P. 200–214.
- Mehrpour O., Karrari P., Zamani N., Tsatsakis A.M., Abdollahi M.* Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review // *Toxicol. Lett.* 2014. V. 230. P. 146–156.
- Neto F.T., Bach P.V., Najari B.B. et al.* Spermatogenesis in humans and its affecting factors // *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2016. V. 59. P. 10–26.
- Nishimura K., Utsumi K., Yuhara M., Fujitani Y., Iritani A.* Identification of puberty-accelerating pheromones in male mouse urine // *J. Exp. Zool.* 1989. V. 251. № 3. P. 300–305.
- Novotny M.V., Ma W., Wiesler D., Zidek L.* Positive identification of the puberty-accelerating pheromone of the house mouse: the volatile ligands associating with the major urinary protein // *Proc. Biol. Sci.* 1999. V. 266. № 1432. P. 2017–2022.
- Ohta H., Sakaide Y., Wakayama T.* Age- and substrain-dependent sperm abnormalities in BALB/c mice and functional assessment of abnormal sperm by ICSI // *Hum. Reprod.* 2009. V. 24. № 4. P. 775–781.
- Ojeda S.R., Dissen G.A., Junier M.P.* Neurotrophic factors and female sexual development // *Front. Neuroendocrinol.* 1992. V. 13. № 2. P. 120–162.
- Ozkosem B., Feinstein S.I., Fisher A.B., O'Flaherty C.* Advancing age increases sperm chromatin damage and impairs fertility in peroxiredoxin 6 null mice // *Redox. Biol.* 2015. V. 5. P. 15–23.
- Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S., Maheshwari A.* Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2012. V. 18. № 5. P. 485–503.

- Peters H., McNatty K.P.* The Ovary. A Correlation of Structure and Function in Mammals. Berkeley and Los Angeles, California: University of California Press, 1980.
- Petrulis A.* Chemosignals, hormones and mammalian reproduction // *Horm. Behav.* 2013. V. 63. № 5. P. 723–741.
- Picut C.A., Ziejewski M.K., Stanislaus D.* Comparative aspects of pre- and postnatal development of the male reproductive system // *Birth. Defects. Res.* 2018. V. 110. № 3. P. 190–227.
- Redina O.E., Amstislavsky S.Ya., Maksimovsky L.F.* Induction of superovulation in DD mice at different stages of the oestrous cycle // *J. Reprod. Fertil.* 1994. V. 102. P. 263–267.
- Renfree M.B., Fenelon J.C.* The enigma of embryonic diapause // *Development.* 2017. V. 144. P. 3199–3210.
- Salomon T.B., Benfato M.S.* Sexual activity affects the redox profile along the aging process in male rats // *Biogerontology.* 2018. V. 19. № 1. P. 13–21.
- Sumbera R.* Thermal biology of a strictly subterranean mammalian family, the African mole-rats (*Bathyergidae, Rodentia*) – a review // *J. Therm. Biol.* 2019. V. 79. P. 166–189.
- Sartorius G.A., Nieschlag E.* Paternal age and reproduction // *Hum. Reprod. Update.* 2009. V. 16. № 1. P. 65–79.
- Savchuk I., Soder O., Svechnikov K.* Mono-2-ethylhexyl phthalate stimulates androgen production but suppresses mitochondrial function in mouse Leydig cells with different steroidogenic potential // *Toxicol. Sci.* 2015. V. 145. P. 149–156.
- Schimmel M.S., Bromiker R., Hammerman C. et al.* The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome // *Arc. Gynecol. Obstet.* 2015. V. 291. № 4. P. 793–798.
- Schmidt J.A., Abramowitz L.K., Kubota H. et al.* *In vivo* and *in vitro* aging is detrimental to mouse spermatogonial stem cell function // *Biol. Reprod.* 2011. V. 84. № 4. P. 698–706.
- Seim I., Fang X., Xiong Z. et al.* Genome analysis reveals insights into physiology and longevity of the Brandt's bat *Myotis brandtii* // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. P. 2212.
- Senger P.L.* Pathways to Pregnancy and Parturition. Current Conceptions, Inc., Pullman, WA, 2003. 373 p.
- Sharma R.S., Saxena R., Singh R.* Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective // *Indian. J. Med. Res.* 2018. V. 148. S10–S14.
- Silva E., Greene A.F., Strauss K. et al.* Antioxidant supplementation during *in vitro* culture improves mitochondrial function and development of embryos from aged female mice // *Reprod. Fertil. Dev.* 2015. V. 27. № 6. P. 975–983.
- Sloter E., Nath J., Eskenazi B., Wyrobek A.J.* Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents // *Fertil. Steril.* 2004. V. 81. № 4. P. 925–943.
- Smith T.E., Faulkes C.G., Abbott D.H.* Combined olfactory contact with the parent colony and direct contact with nonbreeding animals does not maintain suppression of ovulation in female naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*) // *Horm. Behav.* 1997. V. 31. № 3. P. 277–288.
- Steiner A.Z., Jukic A.M.Z.* Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort // *Fertil. Steril.* 2016. V. 105. № 6. P. 1584–1588. e1.
- Stowers L., Kuo T.H.* Mammalian pheromones: emerging properties and mechanisms of detection // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. V. 34. P. 103–109.
- Tacutu R., Craig T., Budovsky A. et al.* Human ageing genomic resources: integrated databases and tools for the biology and genetics of ageing // *Nucleic. Acids. Res.* 2013. V. 41. D1027–1033.
- Tesi M., Sabatini C., Vannozzi I. et al.* Variables affecting semen quality and its relation to fertility in the dog: A retrospective study // *Theriogenology.* 2018. V. 118. P. 34–39.
- Thacker P.D.* Biological clock ticks for men, too // *JAMA.* 2004. V. 291. № 14. P. 1683–1685.
- Valenzano D.R., Aboobaker A., Seluanov A., Gorbunova V.* Non-canonical aging model systems and why we need them // *EMBO J.* 2017. V. 36. № 8. P. 959–963.
- Van der Molen H.J., van Beurden W.M.O., Blankenstein M.A., et al.* The testis: biochemical actions of trophic hormones and steroids on steroid production and spermatogenesis // *J. Steroid. Biochem.* 1979. V. 11. P. 13–18.
- Vandenbergh J.G.* The influence of social environment on sexual maturation in male mice // *J. Reprod. Fertil.* 1971. V. 24. P. 383–390.
- Veron G.L., Tissera A.D., Bello R. et al.* Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics // *Fertil. Steril.* 2018. V. 110. № 1. P. 68–75. e4.
- Vidal J.D.* The impact of age on the female reproductive system // *Toxicol. Pathol.* 2017. V. 45. № 1. P. 206–215.
- Winkle T., Rosenbusch B., Gagsteiger F., Paiss T., Zoller N.* The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center // *J. Assist. Reprod. Gen.* 2009. V. 26. № 1. P. 41–46.
- Winkler N.* Babies after 40: Is the “Biological Clock” Really Ticking? Women’s Reproductive Mental Health Across the Lifespan. Cham. Springer, 2014. P. 195–213.
- Wright P.L.* Variations in reproductive cycles in North American mustelids // *Delayed Implantation* / Ed. Enders A.C. Chicago, University of Chicago Press, 1963. P. 77–97.
- Yamada K., Shimizu A., Ohta A.* Effects of dimethylpyrazine isomers on reproductive and accessory reproductive organs in male rats // *Biol. Pharm. Bull.* 1993. V. 16. P. 203–206.
- Yin Y., Stahl B.C., DeWolf W.C., Morgentaler A.* p53-Mediated germ cell quality control in spermatogenesis // *Dev. Biol.* 1998. V. 204. № 1. P. 165–171.
- Zhang H., Lu Y., Luo B., Yan S., Guo X., Dai J.* Proteomic analysis of mouse testis reveals perfluorooctanoic acid-induced reproductive dysfunction via direct disturbance of testicular steroidogenic machinery // *J. Proteome. Res.* 2014. V. 13. P. 3370–3385.
- Zhao B., Tumaneng K., Guan K.L.* The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal // *Nat. Cell. Biol.* 2011. V. 13. № 8. P. 877–883.
- Zhu L., Zhang Y., Liu Y. et al.* Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 35141.
- Zini A., Bach P.V., Al-Malki A.H., Schlegel P.N.* Use of testicular sperm for ICSI in oligozoospermic couples: how far should we go? // *Hum. Reprod.* 2017. V. 32. № 1. P. 7–13.

## Development and Ageing of the Mammalian Reproductive System

S. Ya. Amstislavsky<sup>1,2,\*</sup>, E. Yu. Brusentsev<sup>1</sup>, O. M. Petrova<sup>1,2</sup>,  
V. A. Naprimerov<sup>1,3</sup>, and A. L. Levinson<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Cytology and Genetics SB RAS, prosp. Lavrenteva 10, Novosibirsk, 630090 Russia*

<sup>2</sup>*Novosibirsk National Research State University, ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090 Russia*

<sup>3</sup>*Novosibirsk State Agrarian University, ul. Dobrolubova 160, Novosibirsk, 630037 Russia*

<sup>4</sup>*Novosibirsk Center of Reproductive Medicine, ul. Heroes of the Revolution 3, Novosibirsk, 630037 Russia*

\*e-mail: amstis@yandex.ru

Received May 6, 2019; revised September 11, 2019; accepted September 20, 2019

An overview of data on the development of the mammalian reproductive system is presented. Hormonal and social factors affecting the reproductive system development in mammals are in focus. Species that are characterized by early sexual maturation are discussed. Aging of the reproductive system in males and females are discussed as well. A special emphasis is made on the development and age-related changes of the reproductive system in humans. Some effects of the assisted reproductive technologies are mentioned and described in relation to the aging process.

*Keywords:* reproductive system, sexual maturation, mammals, ageing, reproductive technologies