

ГЕНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ПЕРЕДЧАСНИМ ВИСНАЖЕННЯМ ЯЄЧНИКІВ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАНУ

(м. Київ)

Дана робота є фрагментом НДР «Дослідження молекулярно-генетичних та імунопатологічних механізмів функціональних порушень жіночої репродуктивної системи та можливості їх корекції», № держ. реєстрації 0112U008233.

Підходи до з'ясування ролі окремих генів, що беруть участь в репродукції людини включають в себе використання полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), ПЛР в реальному часі, методу флуоресцентної гібридизації *in situ*, визначення *однонуклеотидних поліморфізмів* (ОНП), масивів ОНП, порівняльної геномної гібридизації (ПГГ), масивів ПГГ, геномний аналіз зчеплення, дослідження генів-кандидатів, загальногеномних асоціацій і трансгенні моделі тварин. ПЛР та флуоресцентна *in situ* гібридизація були доступні протягом тривалого часу, але з залученням технологій мікрочіпів істотно зріс обсяг інформації з генетики відтворення. Тому за недавнього стрімкого розширення наявних знань і розробок у цій галузі, актуальним стає аналіз даних літератури стосовно ключових генів, пов'язаних з передчасним виснаженням яєчників у людини (ПВЯ).

Передчасне виснаження яєчників

Всі жінки народжуються з фіксованою кількістю примордіальних фолікулів, і це число неухильно зменшується на протязі життя як результат атрезії фолікулярного епітелію і участі в овуляції [12, 13]. Темпи виснаження фолікулярного пула визначає вік, в якому настає менопауза і, як вважають, контролюються певними генами. Середній вік, в якому настає менопауза, дивно схожий у всьому світі і, здається, не змінюється з плином часу [30], становить 51 рік, з діапазоном від 40 до 60 років [4]. Є зв'язок між віком менопаузи матері і дочок [22], а дослідження близнюків показують, що вік настання природної менопаузи є генетично визначеним [29]. Інші фактори, включаючи куріння, вживання алкоголю й індекс маси тіла, відіграють другорядну роль.

Оваріальні розлади, природні або індуковані як наслідок патологічного процесу, відомі як передчасне згасання функції яєчників обумовлюють зменшення кількості первинних фолікулів шляхом як порушення дозрівання фолікулів, так і зростанням апоптозу їх фолікулярних клітин [6]. 1–2% жінок піддаються передчасній менопаузі, яка настає до 40 років [14]. Для них характерною є слабка відповідь

на гіперстимуляцію яєчників, – це за умов аспірації менше п'яти ооцитів, і також більш низька, ніж у середньому, частота настання вагітності [32]. Безпліддя і слабку відповідь на гіперстимуляцію яєчників пов'язують з подальшою ранньою менопаузою [4; 9]. Поряд із втратою фертильності ПВЯ лежить в основі появи проблем зі здоров'ям у літніх жінок, як то підвищений ризик серцево-судинних захворювань та остеопорозу [6], когнітивних і неврологічних розладів, таких як хвороба Паркінсона [28]. У 70–90% випадків причина ПВЯ у людини не встановлена. До відомих відносять двостороннє видалення яєчників, хіміотерапію, променеви терапію і синдром Тернера (TS, 45X). Інші причини ПВЯ включають аутоімунні захворювання (в тому числі аутоімунні поліендокринопатії через рідкісні мутації в гені AIRE, що є аутоімунним регулятором) [2], вроджені порушення глікозилювання, галактоземії, інфекції (наприклад, оперізуючий герпес і цитомегаловірус), синдром ламкої Х (ген FMR1) [24] і ізольовані дефекти гена [31].

Гени, що спричиняють ПВЯ точно визначені в дуже небагатьох клінічних випадках. Вважають, що причини синдромного ПВЯ мають фізичні прояви, які можуть дати ключ до його етіології, наприклад, повіки у пацієнтів з блефароптозом (проявом якого є дисплазія повік, маленькі очні щілини, птоз повік) [31]; і невеликий зріст при синдромі Тернера – вперше ця хвороба як спадкова описана в 1925 р. Н. А. Шерешевським, який вважав, що вона обумовлена недостатнім розвитком статевого залоз і передньої долі гіпофіза і поєднується з вродженими вадами внутрішнього розвитку. В 1938 р. Тернер виділив характерну для цього синдрому триаду симптомів: статевий інфантилізм, шкіряні криловидні складки на бокових поверхнях шиї і деформацію ліктьових сугавів. Моносомія по Х-хромосомі описана Ч. Фордом у 1959 р. [3]. Більшість жінок з синдромом Тернера мають первинну аменорею, проте деякі фертильні. Фактори з позитивним прогностичним значенням для плодовитості включають мозаїчність, нормальні рівні ФСГ і антимюллерова гормона, спонтанні менструації і статеве дозрівання [3]. Сімейна історія труднощів у навчанні у хлопчиків припускає наявність синдрому ламкої Х, а наявність аутоімунних розладів – імунологічну етіологію [24].

Гени, пов'язані з ПВЯ

Геномним аналізом зчеплення встановлено, що ген *BCL2* (В-клітинної лімфоми 2) і ген *GnRH1* (гонадотропін-релізінг гормону 1) зв'язані з природнім віком настання менопаузи [22]. Методом аналізу геномного зчеплення, проведеного у межах однієї сім'ї, члени якої страждають ПВЯ, визначено перший геномний зв'язок як область на хромосомі 5q14.1-q15, яка може містити новий ген сприйнятливості до ПВЯ [25]. При дослідженні генів-кандидатів та масивів однонуклеотидних поліморфізмів виявлено дві геномні області 19q13.42 і 20p12.3, що містять два гени-кандидати *BRKS1* (BR serine threonine kinase 1 gene) і *MCM8* (maintenance complex component 8), пов'язані з природнім віком настання менопаузи [33].

Дослідженням загальногеномних асоціацій визначено *ADAMTS19* (5q31) в якості можливого гена-кандидата для ПВЯ [17]. Цей метод використовувався на великій групі кавказьких жінок з ПВЯ і було показано вісім варіацій числа копій у восьми різних генів, пов'язаних з ПВЯ. П'ять з цих генів *DNAH5* (dynein axonemal heavy chain), *NAIP* (neuronal apoptosis inhibitory protein), *DUSP22* (dual specificity phosphatases), *AKT1* (akt murine thymoma viral oncogene homolog 1) and *NUPR1* (nuclear protein 1) беруть участь у відтворенні: *DNAH5* і *NAIP* – у репродуктивних розладах, *DUSP22* і *NUPR1* – в репродуктивній ендокринології і *AKT1* – у фолікулогенезі [1].

Показано, що чотири масиви однонуклеотидних поліморфізмів на хромосомах 19, 20, 6 і 5 пов'язані з віком настання менопаузи. Вони визначені двома незалежними дослідженнями загальногеномних асоціацій і мали значний вплив на ймовірність наявності ранньої менопаузи в незалежній групі жінок [23].

Ген *BMP15* (костного морфогенетичного білка 15) – першим описаний як ген на X-хромосомі з впливом на оваріальну функцію [19]. Цей ген разом з *GDF9* (диференційний фактор росту 9) відіграє важливу роль в кумулюсно-ооцитарній клітинній сигналізації [11]. Є припущення, що мутації *GDF9* і *BMP15* мають відношення до ПВЯ [18]. *GDF9* і *BMP15*, входять до складу β суперсімейства трансформуючих факторів росту, яке є одним з найбільших сімейств ростових факторів у ссавців, і які функціонують у численних фізіологічних процесах і процесах розвитку [26]. Мутація *BMP15* призводить до збільшення частоти овуляції, двох- і триплетних плодів у гетерозигот й до первинної недостатності яєчників у гомозигот [10]. У людей гетерозиготна мутація в пропептидній області гена *BMP15* пов'язана з розладом оваріальної функції унаслідок дисгенезії яєчників, що, як вважають, пов'язано з пригніченням росту клітин гранульози [7]. Це підтверджує те, що *BMP15* є необхідним для фолікулогенезу у людини. Проте необхідні подальші дослідження для з'ясування ролі *BMP15*.

Мутації гена *FMR1* в дистальній ділянці довгого-плеча хромосоми X викликають синдром ламкої Х. Це відбувається досить часто і є найбільш поширеною причиною розумової відсталості, поведінкових особливостей, аутизму і труднощів у навчанні в хлопчиків. Синдром викликає ненормальна кількість повторів CGG в 5'-нетрансльованій області гена. Як правило, кількість повторів є меншою, ніж 45, в той час як аномальні гени можуть мати їх більше 200, що призводить до інактивації гена *FMR1*. У жінок (1 на 590 жінок), у яких це число між 55 і 200 повторів є порушення функції яєчників і ПВЯ [36]. Дослідження показали, однак, що не існує лінійної кореляції між числом повторів CGG і ПНЯ із найвищим ступенем ризику від 80 до 100 повторами [8]. У 28% носіїв ламкої Х-предмутації гена *FMR1* (45-200 повторів) розвивається ПВЯ [35]. Такі жінки, мають нормальний менструальний цикл, із дещо підвищеним рівнем ФСГ [35].

FOXL2 бере участь у розвитку гранулярних клітин і має відношення до жіночого безпліддя. Мутації в *FOXL2* викликають дисплазію і птоз повік [31]. Крім того, дослідження показали, що у невеликої частини хворих з такою патологією повік генетичний дефект не знаходиться в межах кодуєчої області гена *FOXL2* [5], а також повідомляють про випадки ПВЯ з *FOXL2* мутаціями у пацієнтів без птозу повік [5; 16].

Мутації в гені *NR5A1*, ключовому транскрипційному регуляторі генів, пов'язані з порушеннями розвитку яєчників і їх функцією. Такі мутації, пов'язані також з розладами статевого розвитку у чоловіків [20]. *NR5A1* експресовані в численних типах клітин плода, в яєчнику, у корі наднирників дорослих і в клітинах Сертолі і Лейдіга в тестикулах [21; 34].

Для того щоб виявити і вивчити нові гени-кандидати використовують трансгенні моделі тварин. Так, інактивація проапоптотичного *BAX* гена у мишей показала продовження функції яєчників у похилому віці з мінімізацією численних проблеми зі здоров'ям пов'язаних з віком і, що важливо, без збільшення частоти пухлинних захворювань [27]. Необхідні подальші дослідження, для того, щоб оцінити важливість гена *BAX* на функцію яєчників у людей.

Висновок. В наш час пари з проблемами фертильності вдаються до методів ЕКЗ або ІКСІ. Проте, проблеми, пов'язані з передчасною недостатністю/виснаженням яєчників є такими, що можуть обмежити успіх допоміжних репродуктивних технологій. Клітини кумулюсного оточення ооцитів можуть стати надійною моделлю для розуміння складових якості ооцитів та ефективності протоколу гіперстимуляції яєчників, а також досліджуючи їх можливо оцінити як розвиток ембріона, так і результат вагітності. Таким чином, виснаження початкової кількості фолікулів у деяких жінок займає більше часу в порівнянні з іншими, а дослідження може надати важливу інформацію про гени, що беруть участь в старінні яєчників, і це може допомогти краще передбачати ризики для окремих пацієнтів.

Література

1. Aboura A. Array comparative genomic hybridization profiling analysis reveals deoxyribonucleic acid copy number variations associated with premature ovarian failure / A. Aboura, C. Dupas, G. Tachdjian, M. F. Portnoi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94(11). – P. 4540-4546.
2. Ahonen P. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients / P. Ahonen, S. Myllarniemi, I. Sipila, J. Perheentupa // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322(26). – P. 1829-1836.
3. Borgstrom B. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles / B. Borgstrom, J. Hreinsson, C. Rasmussen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94(1). – P. 74-80.
4. Broekmans F. J. Ovarian ageing: mechanisms and clinical consequences / F. J. Broekmans, M. R. Soules, B. C. Fauser // *Endocrinol. Rev.* – 2009. – Vol. 30 (5). – P. 465-493.
5. De Baere E. Spectrum of FOXL2 gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPES) families demonstrates a genotype-phenotype correlation / E. de Baere, M. J. Dixon, K. W. Small [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – Vol. 10 (15). – P. 1591-1600.
6. De Vos M. Primary ovarian insufficiency / M. De Vos, P. Devroey, B. C. Fauser // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376 (9744). – P. 911-21.
7. Di Pasquale E. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene / E. Di Pasquale, P. Beck-Peccoz, L. Persani // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 75 (1). – P. 106-111.
8. Ennis S. Nonlinear association between CGG repeat number and age of menopause in FMR1 premutation carriers / S. Ennis, D. Ward, A. Murray // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 14 (2). – P. 253-255.
9. Farhi J. Non-response to ovarian stimulation in normogonadotrophic, normogonadal women: a clinical sign of impending onset of ovarian failure pre-empting the rise in basal follicle stimulating hormone levels / J. Farhi, R. Homburg, A. Ferber [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12 (2). – P. 241-243.
10. Galloway S. M. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner / S. M. Galloway, K. P. McNatty, L. M. Cambridge [et al.] // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 25 (3). – P. 279-283.
11. Gilchrist R. B. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality / R. B. Gilchrist, M. Lane, J. G. Thompson // *Hum. Reprod. Update.* – 2008. – Vol. 14 (2). – P. 159-177.
12. Gosden R. G. Biological bases of premature ovarian failure / R. G. Gosden, M. J. Faddy // *Reprod. Fertil. Dev.* – 1998. – Vol. 10 (1). – P. 73-78.
13. Gosden R. G. Ovarian aging, follicular depletion, and steroidogenesis / R. G. Gosden, M. J. Faddy // *Exp. Gerontol.* – 1994. – Vol. 29 (3-4). – P. 265-274.
14. Goswami D. Premature ovarian failure / D. Goswami, G. S. Conway // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – Vol. 11 (4). – P. 391-410.
15. Peng J. Growth differentiation factor 9: bone morphogenetic protein 15 heterodimers are potent regulators of ovarian functions / J. Peng, Q. Li, K. Wigglesworth [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2013. – Vol. 110 (8). – P. E776-785.
16. Harris S. E. Identification of novel mutations in FOXL2 associated with premature ovarian failure / S. E. Harris, A. L. Chand, I. M. Winship // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 8 (8). – P. 729-733.
17. Knauff E. A. Genome-wide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMTS19 as a possible candidate gene / E. A. Knauff, L. Franke, van Es MA [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24 (9). – P. 2372-2378.
18. Laissue P. Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure / P. Laissue, S. Christin-Maitre, P. Touraine // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154 (5). – P. 739-744.
19. Layman L. C. Editorial: BMP15—the first true ovarian determinant gene on the X-chromosome? / L. C. Layman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91 (5). – P. 1673-1676.
20. Lourenco D. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency / D. Lourenco, R. Brauner, L. Lin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (12). – P. 1200-1210.
21. Mendelson C. R. Mechanisms in the regulation of aromatase in developing ovary and placenta / C. R. Mendelson, A. Kamat // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 106 (1-5). – P. 62-70.
22. Murabito J. M. Genome-wide linkage analysis to age at natural menopause in a community-based sample: the Framingham Heart Study / J. M. Murabito, Q. Yang, C. S. Fox, L. A. Cupples // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84 (6). – P. 1674-1679.
23. Murray A. Common genetic variants are significant risk factors for early menopause: results from the Breakthrough Generations Study / A. Murray, C. E. Bennett, J. R. Perry [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2011. – Vol. 20 (1). – P. 186-192.
24. Murray A. Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure / A. Murray, J. Webb, N. Dennis [et al.] // *J. Med. Genet.* – 1999. – Vol. 36 (10). – P. 767-770.
25. Oldenburg R. A. A genome-wide linkage scan in a Dutch family identifies a premature ovarian failure susceptibility locus / R. A. Oldenburg, M. F. van Dooren, B. de Graaf [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23(12). – P. 2835-2841.
26. Peng J. Growth differentiation factor 9: bone morphogenetic protein 15 heterodimers are potent regulators of ovarian functions / J. Peng, Q. Li, K. Wigglesworth [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2013. – Vol. 110 (8). – P. E776-785.
27. Perez G. I. Absence of the proapoptotic Bax protein extends fertility and alleviates age-related health complications in female mice / G. I. Perez, A. Jurisicova, L. Wise [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104 (12). – P. 229-234.
28. Rocca W. A. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause / W. A. Rocca, J. H. Bower, D. M. Maraganore [et al.] // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70 (3). – P. 200-209.
29. Snieder H. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. / H. Snieder, A. J. MacGregor, T. D. Spector // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83 (6). – P. 1875-1880.
30. Torgerson D. J. Mothers and daughters menopausal ages: is there a link? / D. J. Torgerson, R. E. Thomas, D. M. Reid // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1997. – Vol. 74 (1). – P. 63-66.

31. Uda M. Foxl2 disruption causes mouse ovarian failure by pervasive blockage of follicle development / M. Uda, C. Ottolenghi, L. Crisponi [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol. 13 (11). – P. 1171-1181.
32. Verberg MF. Mild ovarian stimulation for IVF / M. F. Verberg, N. S. Macklon, G. Nargund [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 13-29.
33. Voorhuis M. Human studies on genetics of the age at natural menopause: a systematic review / M. Voorhuis, N. C. Onland-Moret, Y. T. van der Schouw [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 364-377.
34. Weck J. Switching of NR5A proteins associated with the inhibin alpha-subunit gene promoter after activation of the gene in granulosa cells / J. Weck, K. E. Mayo // Mol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 20 (5). – P. 1090-1103.
35. Welt C. K. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers / C. K. Welt, P. C. Smith, A. E. Taylor // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89 (9). – P. 4569-4574.
36. Wittenberger M. D. The FMR1 premutation and reproduction / M. D. Wittenberger, R. J. Hagerman, S. L. Sherman [et al.] // Fertil Steril. – 2007. – Vol. 87 (3). – P. 456-465.

УДК 517. 218:616-008. 64:612. 621

ГЕНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ПЕРЕДЧАСНИМ ВИСНАЖЕННЯМ ЯЄЧНИКІВ

Шепель О. А., Блашків Т. В., Вознесенська Т. Ю., Грушка Н. Г., Янчій Р. І.

Резюме. Проблеми, пов'язані з передчасною недостатністю яєчників можуть обмежити успіх екстракорпорального запліднення, до якого вдаються пари, що страждають на безпліддя. Дослідження експресії генів у кумулюючих клітинах могло б стати надійною моделлю для визначення потенціалу розвитку ооцитів та ефективності протоколу гіперстимуляції яєчників, а також передбачити анеуплоїдію ооцитів, оцінити розвиток ембріона і результат вагітності. Тому актуальним є аналіз даних літератури стосовно ключових генів, пов'язаних з передчасним виснаженням яєчників у людини.

Ключові слова: ген, передчасне виснаження яєчників.

УДК 517. 218:616-008. 64:612. 621

ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИСТОЩЕНИЕМ ЯИЧНИКОВ

Шепель Е. А., Блашків Т. В., Вознесенская Т. Ю., Грушка Н. Г., Янчий Р. И.

Резюме. Проблемы, связанные с преждевременной недостаточностью яичников могут ограничить успех экстракорпорального оплодотворения, к которому прибегают пары, страдающие бесплодием. Исследование экспрессии генов в кумулюсных клетках могло бы стать надежной моделью для определения потенциала развития ооцитов и эффективности протокола гиперстимуляции яичников, а также оценить развитие эмбриона и исход беременности. Поэтому актуальным является анализ данных литературы относительно ключевых генов, связанных с преждевременным истощением яичников у человека.

Ключевые слова: ген, преждевременное истощение яичников.

UDC 517. 218:616-008. 64:612. 621

Genes Associated with Premature Ovarian Failure

Shepel E. A., Blashkiv T. V., Voznesenskaya T. Yu., Grushka N. G., Yanchiy R. I.

Abstract. Timing of natural menopause has great implications for fertility and women's health. Age at natural menopause is largely influenced by genetic factors. Several genetic studies have been conducted to identify genes in age at natural menopause, which can help us unravel the biological pathways underlying this trait and the associated infertility and health risks. To determine the role of specific genes involved in human reproduction, a variety of modern techniques such as polymerase chain reaction, fluorescence hybridization in situ, the definition of single-nucleotide polymorphisms and others are used. These approaches have significantly expanded the amount of information and deepen existing knowledge about the genetics of reproduction. Therefore, the analysis of literature data regarding key genes associated with premature ovarian failure in humans is actual.

Genome-wide linkage analysis has revealed that B-cell lymphoma 2 (BCL2) and gonadotropin-releasing hormone 1 (GnRH1) genes are involved in determining the variation in timing of natural menopause. Recent genome-wide association studies have identified two genomic regions (19q13.42 and 20p12.3), containing two promising candidate genes (BRKS1 and MCM). Two independent studies, investigating age at menopause, identified four loci associated with normal age of menopause variation, on chromosomes 19, 20, 6 and 5.

FOXL2 has been identified to participate in granulosa cell development and involved in female infertility.

Growth differentiation factor 9 (GDF9) and bone morphogenetic protein 15 (BMP15), are two important oocyte-secreted factors, which activate signaling pathways in cumulus cells (CCs) to regulate key genes and cellular processes required for CC differentiation and for CCs to maintain their distinctive phenotype. Mutations in bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 lead to altered fertility in animal models. The action of BMP15 is required for the progression of human folliculogenesis. Mutant BMP15 appears is associated with reduced granulosa cell growth, and antagonizes the stimulatory activity of wild-type protein on granulosa cell proliferation. In the human, a heterozygous point mutation of BMP15 has been associated with premature ovarian failure.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

The problems associated with premature ovarian failure may limit the success of IVF in couples with infertility. Oocytes tightly control their neighboring somatic cells, directing them to perform functions required for appropriate development of the oocyte. The oocyte-CC communication is bidirectional with the oocyte secreting potent growth factors that act locally to direct the differentiation and function of CCs. This oocyte-CC regulatory loop and the capacity of oocytes to regulate their own microenvironment by oocyte-secreted factors may constitute important components of oocyte quality. Therefore cumulus cells could become a reliable model to determine effectiveness of the ovarian hyperstimulation protocol, to evaluate oocyte developmental potential as well as pre- and post-implantation embryo development and the outcome of pregnancy during the *in vitro fertilization* process. They may also deepen our understanding of the basic biology of cumulus-oocyte cell complexes and human early embryos, for example by studying the function of individual genes in experimental animal models, that may improve our knowledge of the processes regulating oocyte quality, which have a number of applications, including improving the efficiency of clinical IVM and thereby providing new options for the treatment of infertility. Analysis of literature data confirms promising genes associated with premature ovarian failure in humans, which may help to better predict the risks for individual patients.

Keywords: gene, premature ovarian failure.

Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 24. 12. 2014 р.