ЦИТОЛОГИЯ / CELL AND TISSUE BIOLOGY, 2026, том 68, № 2, с. 103—116

УДК 57.085:618.111:612.622.3
DOI: 10.7868/S3034606126020013

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА В ПРОТОКОЛАХ СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ *IN VITRO*

И. О. Боголюбова[1, *], Г. Н. Казанова[2], Ю. И. Белова[2], А. О. Дробинцева[2]

[1] *Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация*

[2] *Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация*

** E-mail: ibogol@mail.ru*

Аннотация. Созревание ооцитов *in vitro* (*in vitro* maturation, IVM) — одна из ключевых методик современной репродуктивной биомедицины, в основе которой лежит процесс кратковременного культивирования *in vitro* ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), полученных из небольших антральных фолликулов, в которых ооцит находится на стадии зародышевого пузырька (germinal vesicle, GV). Основной целью IVM является возобновление в таких ооцитах мейотического деления, в результате чего они достигают стадии метафазы второго деления мейоза (MII) и становятся компетентными к оплодотворению. Одним из перспективных направлений повышения эффективности IVM является модификация состава культуральной среды посредством добавления антиоксидантов, энергетических субстратов и других биологически активных соединений. Целью настоящего мини-обзора является обобщение результатов использования в протоколах IVM цитокинов и факторов роста, в том числе лейкемия-ингибирующего фактора (LIF), некоторых представителей семейств эпидермального фактора роста (EGF), факторов роста фибробластов (FGF), трансформирующих факторов роста типа β (TGFb) и инсулиноподобных факторов роста (IGF). В обзоре кратко рассмотрены как эффекты добавления цитокинов и ростовых факторов в среду для IVM, так и возможные механизмы их действия на ОКК.

Ключевые слова: ооциты млекопитающих и человека, кумулюсные клетки, цитокины, факторы роста, созревание *in vitro*

Принятые сокращения: ОКК — ооцит-кумулюсный комплекс; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; EGF — эпидермальный фактор роста; FGF — фактор роста фибробластов; GV — зародышевый пузырек (germinal vesicle); IVG — рост фолликулов *in vitro* (*in vitro* growth); IVM — созревание ооцитов *in vitro* (*in vitro* maturation); LIF — лейкемия-ингибирующий фактор; TGFb — трансформирующий фактор роста типа β; IGF — инсулиноподобный фактор роста.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования Института цитологии РАН (государственное задание Министерства науки и образования Российской Федерации, проект № 124022700004-0) и Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Соблюдение этических стандартов. В работе не участвовали животные или люди в качестве объектов исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ссылка для цитирования: Боголюбова И. О., Казанова Г. Н., Белова Ю. И., Дробинцева А. О. Использование цитокинов и факторов роста в протоколах созревания ооцитов *in vitro*. *Цитология / Cell and Tissue Biology*. 2026. Т. 69. № 2. С. 103—116. https://doi.org/10.7868/S3034606126020013

Поступила в редакцию 19.01.2026
После доработки 28.01.2026
Принята к публикации 29.01.2026

© Боголюбова И. О., Казанова Г. Н., Белова Ю. И., Дробинцева А. О., 2026

ЦИТОЛОГИЯ / CELL AND TISSUE BIOLOGY, 2026, том 68, № 2, с. 103—116

DOI: 10.7868/S3034606126020013

Cytokines and Growth Factors in *in vitro* Oocyte Maturation Protocols

I. O. Bogolyubova[1, *], G. N. Kazanova[2], Yu. I. Belova[2], A. O. Drobintseva[2]

[1] *Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, 194064, Russian Federation*

[2] *Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation*

* *E-mail: ibogol@mail.ru*

Abstract. Oocyte maturation *in vitro* (IVM) is a key procedure in modern reproductive biomedicine. It relies on short-term *in vitro* cultivation of the oocyte-cumulus complexes (OCCs) containing oocytes at the germinal vesicle (GV) stage, obtained from small antral follicles. The main goal of IVM is to resume meiotic division in these oocytes, resulting in them reaching the metaphase of the second meiotic division (MII) and becoming fully capable of fertilization. One promising approach to increasing the effectiveness of IVM is to modify the culture medium by adding antioxidants, energy substrates, and other biologically active compounds. The purpose of this mini-review is to summarize the results of the use of cytokines and growth factors in IVM protocols, including leukemia inhibitory factor (LIF), some members of the epidermal growth factor (EGF) family, fibroblast growth factors (FGFs), transforming growth factor β (TGFβ), and insulin-like growth factors (IGFs). The review briefly examines the effects of adding cytokines and growth factors to the IVM medium, as well as their possible mechanisms of their action on OCCs.

Keywords: mammalian and human oocytes, cumulus cells, cytokines, growth factors, *in vitro* maturation

Funding. The work was carried out within the framework of the of the budgetary financing of the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences (Budgetary Program 124022700004-0) and the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Ethics approval and consent to participate. No animals or humans were involved as research subjects.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation. Bogolyubova I. O., Kazanova G. N., Belova Yu. I., Drobintseva A. O. Cytokines and growth factors in *in vitro* oocyte maturation protocols. *Tsitologiya / Cell and Tiss. Biol.* 2026. V. 69. No. 2. P. 103—116. https://doi.org/10.7868/S3034606126020013

Received January 19, 2026
Revised January 28, 2026
Accepted January 29, 2026

© Bogolyubova I. O., Kazanova G. N., Belova Yu. I., Drobintseva A. O., 2026

Созревание ооцитов — это сложный процесс прохождения ими двух мейотических делений, включающий несколько стадий и требующий строгой гуморальной регуляции. В настоящее время в связи с развитием и усовершенствованием протоколов вспомогательных репродуктивных технологий особую актуальность приобретает изучение регуляторных молекул, вовлеченных в процессы роста и созревания ооцитов. Это обусловлено повышенным вниманием к процедурам культивирования незрелых ооцитов и стимуляции достижения ими полной зрелости *in vitro*. На сегодняшний день созревание ооцитов *in vitro* (*in vitro* maturation, IVM) — одна из ключевых методик репродуктивной биологии, находящая применение в сохранении фертильности, вспомогательных репродуктивных технологиях, а также в фундаментальных исследованиях в области биологии развития (Gotschel et al., 2024; Morato et al., 2025).

В случае IVM ооциты извлекают из фолликулов на относительно поздних стадиях роста: это могут быть как преантральные, так и антральные фолликулы. Основной целью IVM является доведение ооцитов, находящихся на стадии зародышевого пузырька (germinal vesicle, GV), до метафазы второго деления мейоза (MII), на которой они становятся способными к оплодотворению. Термин IVM традиционно относится к процессу созревания незрелых ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), полученных из небольших антральных фолликулов и культивируемых от профазы I (стадии GV) до метафазы II (MII). Эти ОКК получают из фолликулов, не подвергавшихся воздействию гонадотропинов или преовуляторных триггеров, или минимальной стимуляции фолликулостимулирующим гормоном (Gotschel et al., 2024). Обычно этот подход используют в циклах экстракорпорального оплодотворения, когда необходимо избежать гиперстимуляции яичников (Jaeck et al., 2025).

Еще более перспективным является сочетание IVM с методиками «доращивания» ооцитов *in vitro* (*in vitro* growth, IVG) (Telfer, Andersen, 2021; Hirao, 2025). IVG — методика, суть которой заключается в извлечении примордиальных фолликулов и обеспечении их роста *in vitro* до стадии антральных фолликулов. По сути, можно сказать, что цель IVG — довести незрелые фолликулы до той стадии, когда они могут быть использованы для IVM. Развитие этого метода может быть особенно актуальным для женщин, прошедших химиотерапию в препубертатный период и имеющих, как следствие, дисфункцию яичников во взрослом возрасте. Однако до настоящего времени таким путем удалось добиться полной готовности к развитию только ооцитов мыши (Hirao, 2025).

Тем не менее криоконсервация ткани яичников для сохранения фертильности у девочек и молодых женщин с высоким риском бесплодия в настоящее время широко практикуется. Кусочки криоконсервированного коркового вещества яичников можно разморозить и аутотрансплантировать для восстановления фертильности, однако из-за риска рецидива трансплантация может быть невозможна девочкам и женщинам с лейкозами или с высоким риском метастазирования в яичники. Криоконсервированная ткань яичников содержит преимущественно примордиальные фолликулы, но также обеспечивает доступ к незрелым ооцитам из небольших антральных фолликулов, которые могут созреть *in vitro*, обеспечивая дополнительный источник зрелых ооцитов. Таким образом, в случаях, когда трансплантация противопоказана, восстановление фертильности может быть безопасно достигнуто в лабораторных условиях с помощью получения MII-ооцитов либо посредством IVM-ооцитов, аспирированных из растущих фолликулов, либо посредством IVG-примордиальных фолликулов (Telfer, Andersen, 2021).

Хотя методика IVM является более отработанной и менее трудоемкой по сравнению с IVG, ее эффективность остается низкой. Некоторые авторы утверждают, что при созревании *in vitro* удается витрифицировать вдвое меньше зрелых ооцитов по сравнению с витрификацией ооцитов после контролируемой стимуляции яичников (Anderson et al., 2020). Кроме того, IVM влияет на компетентность ооцитов к развитию, как сообщалось ранее (Gremeau et al., 2012), особенно при наличии онкологической патологии. В частности, на сегодняшний день зарегистрированы только единичные случаи живорождений после IVM-ооцитов, полученных от пациенток с онкологическими заболеваниями (Creux et al., 2018; Mayeur et al., 2021). Это определяет значительное количество исследований, направленных на повышение показателей IVM и качества получаемых ооцитов и эмбрионов (Дробинцева и др., 2025).

Одним из перспективных направлений повышения эффективности IVM является модификация состава культуральной среды путем добавления биологически активных веществ, например антиоксидантов, энергетических субстратов и т. п. (Mesbah et al., 2015; Sadeghi et al., 2023; Saini et al., 2024). Однако данные об успешности подобных модификаций стандартных сред для IVM, несмотря на их очевидную значимость, в настоящее время являются недостаточно систематизированными. В связи с этим в настоящем мини-обзоре обобщены результаты использования в протоколах IVM некоторых цитокинов и факторов роста.

ЛЕЙКЕМИЯ-ИНГИБИРУЮЩИЙ ФАКТОР

Лейкемия-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor, LIF) является многофункциональным представителем одного из семейств интерлейкинов (IL-6), плейотропные эффекты которого зависят от типа клеток и микроокружения. LIF — это гликопротеин с молекулярной массой 45—56 кДа, который активирует сигнальные пути посредством связывания с гетеродимером, образованным рецептором LIF (LIFR) и гликопротеином 130 (gp130). Gp130 является общим компонентом для представителей семейства цитокинов IL-6. В свою очередь гетеродимер LIFR/gp130 опосредует активацию сигнальных путей JAK (Janus kinase) и STAT3 (signal transducer and activator of

transcription 3) (Smith, Treutlein, 1998; Halder et al., 2022). Взаимодействие LIF и LIFR активирует JAK, что приводит к фосфорилированию STAT3. Фосфорилированный STAT3 образует гомодимеры, которые транспортируются в ядро, где регулируют экспрессию таких генов, как *c-myc*, *MMP2* и *c-fos* (Johnson et al., 2018). С LIFR могут взаимодействовать многие члены семейства JAK, включая JAK1, JAK2 и TYK2. Однако главная роль в этих регуляторных путях, по-видимому, принадлежит JAK1, поскольку сигнализация LIF/LIFR значительно нарушается при его отсутствии (Nicola, Babon, 2015). Комплекс LIF/LIFR также активирует каскад MAPK/ERK посредством фосфорилирования GRB2, что впоследствии приводит к активации сигнальных белков RAF, RAS, MEK и ERK (Pinho et al., 2020).

LIF и LIFR играют значимую роль в процессах репродукции, включая развитие ооцитов, дробление зиготы и имплантацию бластоцисты (см. обзор: Lass et al., 2001). В частности, LIF играет ведущую роль в процессах фолликулогенеза и овуляции, способствуя переходу примордиальных фолликулов в первичные у крыс (Nilsson et al., 2002) и координируя процессы роста фолликулов у мышей (Komatsu et al., 2015).

мРНК LIF и белок LIF были обнаружены как в гранулезных, так и в стромальных клетках яичника человека. При этом хорионический гонадотропин человека стимулирует синтез LIF гранулезными клетками преовуляторных фолликулов, по крайней мере, в условиях *in vitro* (Arici et al., 1997). Продемонстрировано наличие LIF в фолликулярной жидкости человека, причем концентрация LIF была значительно выше в преовуляторных фолликулах по сравнению с фолликулами более ранних стадий развития. Более того, уровень LIF в фолликулярной жидкости коррелирует с качеством эмбриона, полученным при оплодотворении ооцита из этого фолликула (Arici et al., 1997; Coskun et al., 1998).

Положительное влияние LIF на темпы IVM при его добавлении в среду для культивирования было показано для ооцитов мышей (de Matos et al., 2008), коров (Mo et al., 2014), свиней (Dang-Nguyen et al., 2014), коз (An et al., 2018) и некоторых других животных. Бластоцисты, полученные из ооцитов, обработанных LIF, содержали большее число клеток и демонстрировали меньшие показатели апоптоза (Zhao et al., 2022). Имеющиеся в литературе данные о влиянии LIF на ооциты, созревающие *in vitro*, обобщены в табл. 1. Важно отметить, что некоторые эффекты LIF на транскрипционный профиль ооцитов и развивающихся эмбрионов являются специфическими и не регистрируются при использовании других цитокинов (Vendrell-Flotats et al., 2020).

В то же время вопрос о механизмах влияния LIF на процессы IVM остается открытым. Исследование ОКК свиньи показало, что LIF, рецепторы LIF, а также белок STAT3 присутствуют как в клетках кумулюса, так и в ооцитах. Это позволяет предполагать, что добавление LIF в среду для IVM может улучшить созревание ооцитов путем активации сигнального пути LIF/STAT3

Таблица 1. Влияние цитокинов и факторов роста в среде для IVM на ооцит-кумулюсные комплексы

Фактор	Модель	Концентрация	Наблюдаемые эффекты	Источник литературы
LIF	Корова	25 нг/мл	Увеличение числа ооцитов, достигших MII, изменение потенциала на мембранах митохондрий и локализации эндоплазматического ретикулума	Li et al., 2025
			Повышение экспрессии miR-21 и miR-155 в ооцитах и клетках кумулюса. Увеличение экспрессии *KAT2A* и *HSPA1A* в MII-ооцитах	Vendrell-Flotats et al., 2020
	Як	50 нг/мл	Увеличение скорости IVM, содержания митохондрий и актина, уровня транскрипции мРНК антиапоптотических и антиоксидантных генов	Zhao et al., 2022
	Свинья	1 %	Увеличение числа ооцитов, достигающих MII, более выраженная экспансия кумулюса, увеличение темпов формирования бластоцист. Повышение уровня фосфорилированного STAT3 (p-STAT3) в ооцитах и кумулюсных клетках	Dang-Nguyen et al., 2014
	Морская свинка	1000 МЕ/мл	Повышение эффективности IVM при использовании вместе с цистеамином	Wang et al., 2019
	Мышь	1000 МЕ/мл	Увеличение числа ооцитов, возобновивших мейоз и достигших MII. Усиление экспансии кумулюса	Roushandeh et al., 2010
		1000 нг/мл	Усиление экспансии кумулюса, увеличение скорости дробления, скорости развития эмбрионов и показателей рождаемости	De Matos et al., 2007
	Человек	1000 нг/мл	Усиление экспансии кумулюса	

Таблица 1. Окончание

Фактор	Модель	Концентрация	Наблюдаемые эффекты	Источник литературы
BMP15	Корова	100 нг/мл	Повышение скорости созревания ооцитов, снижение фрагментации ДНК как в кумулюсных клетках, так и в ооцитах, повышение выработки прогестерона в кумулюсных клетках	Delgado et al., 2021
			Усиление экспансии кумулюса. Доля ооцитов, достигших MII, не изменяется	Machado et al., 2015
	Коза		Увеличение плотности трансзональных проекций, активности митохондрий, уровня экспрессии EGFR в ооцитах и клетках кумулюса, усиление экспансии кумулюса	Ferrer-Roda et al., 2025
GDF9	Коза	100 нг/мл	Не выявлено положительных эффектов	
	Мышь	200 нг/мл	Более высокие темпы дробления эмбрионов, увеличение показателей вылупившихся бластоцист, общего числа клеток в бластоцистах и числа клеток внутренней клеточной массы	Yeo et al., 2008
AREG	Человек	50 нг/мл	Повышение эффективности IVM, оплодотворения полученных ооцитов и выхода бластоцист	Fan et al., 2024
		100 нг/мл	Повышение темпов IVM и доли ооцитов, достигших MII	Akin et al., 2021
EGF	Мышь	20 нг/мл	Не выявлено влияния на эффективность IVM	Abkenar et al., 2014
	Корова	1—100 нг/мг	Усиление экспансии кумулюса, увеличение доли ооцитов на стадии MII, скорости дробления и доли эмбрионов, достигших стадии 5—8 клеток через 72 ч после осеменения	Lonergan et al., 1996
	Морская свинка	50 нг/мл	Повышение темпов ядерного и цитоплазматического созревания ооцитов и снижение темпов апоптоза кумулюсных клеток	Cañón-Beltrán et al., 2024
NT4	Свинья	10 нг/мл	Стимуляция экспансии кумулюса, повышение эффективности IVM	Kim et al., 2022
FGF2	Мышь	–	Повышение темпов ядерного созревания и уровня экспрессии *Bmp15* и *Gdf9*	Du et al., 2021
FGF7	Свинья	10 нг/мл	Повышение темпов ядерного созревания и качества получаемых ооцитов	Zheng et al., 2023
FGF	Мышь	20 нг/мл	Увеличение количества ооцитов, достигших MII	Abkenar et al., 2014
FGF10	Буйвол	5 нг/мл	Повышение темпов ядерного созревания, стимуляция пролиферации и экспансии кумулюса, подавление апоптоза кумулюсных клеток	Du et al., 2023
IGF1	Морская свинка	100 нг/мл	Повышение темпов ядерного и цитоплазматического созревания ооцитов и снижение уровня апоптоза кумулюсных клеток	Cañón-Beltrán et al., 2024
	Верблюд	100 $нМ^{-1}$	Повышение доли ооцитов на стадии MII, снижение доли дегенерировавших ооцитов, снижение активности катепсина B (маркера ооцитов низкого качества)	Alhaider, 2023
	Собака	50 мкг/мл	Увеличение темпов достижения метафазы II (MII)	Sato et al., 2018
	Мышь	100 нг/мл	Повышение темпов IVM, оплодотворения и дробления	Toori et al., 2014
FLI	Корова	40 нг/мл FGF2, 20 нг/мл LIF и 20 нг/мл IGF1	Увеличение числа ооцитов, возобновивших мейоз, увеличение числа MII-ооцитов с нормальной морфологией веретена деления и с диффузным распределением митохондрий, увеличение содержания кортикальных гранул	Blocher et al., 2024
	Свинья		Увеличение показателей IVM и живорождения после ЭКО и переноса эмбрионов	Yuan et al., 2017
	Человек		Отсутствие влияния на частоту мейотического созревания. Усиление экспансии кумулюса, экспрессии MAPK, сокращение площади трансзональных проекций	Amargant et al., 2023

(Dang-Nguyen et al., 2014). Наряду с этим, несмотря на положительные эффекты LIF на IVM, не было обнаружено gp130 ни в GV-, ни в MII-ооцитах мыши; соответственно, у мышей LIF может влиять на созревание ооцита через другой рецептор или опосредованно через клетки кумулюса (Roushandeh et al., 2010). Учитывая, что в значительной части экспериментов с использованием LIF наблюдали усилении экспансии кумулюса (табл. 1), влияние LIF на ооциты, опосредованное кумулюсными клетками, кажется весьма вероятным.

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА

Семейство белков EGF, кроме самого EGF, включает трансформирующий фактор роста α (TGFα), амфирегулин, гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста, бетацеллюлин, эпирегулин, томорегулин и различные изоформы нейрегулинов (NRG1, NRG2, NRG3 и NRG4) (Молдогазиева, Терентьев, 2006).

В процессах созревания ооцитов ведущую роль играют такие члены семейства EGF, как эпирегулин (EREG) и амфирегулин (AREG). Как известно, процесс овуляции у млекопитающих инициируется выбросом лютеинизирующего гормона, который связывается со своими рецепторами на муральных клетках гранулезы. Это приводит к активации протеолитических ферментов, которые вызывают высвобождение мембраносвязанных белков EREG и AREG, взаимодействующих с рецепторами EGF (EGFR) на муральных клетках гранулезы. Это способствует усилению экспрессии простагландинэндопероксидсинтазы 2 (PTGS2), а также повышению транскрипционной активности генов *AREG* и *EREG*, тем самым создается петля положительной обратной связи. Активация сигнальной сети EGF в гранулезных клетках путем паракринных регуляторов передается в кумулюсные клетки, модулируя их функциональную активность, а также снижая активность сигнальной сети, ингибирующей возобновление мейоза. В совокупности это приводит к расширению кумулюса и мейотическому созреванию ооцита (Park et al., 2004; Shimada et al., 2006). Добавление AREG в среду приводит к существенному повышению эффективности IVM ОКК человека, а также к значительным изменениям паттерна экспрессии генов кумулюсных клеток, включая гены, участвующие в стероидогенезе (*STAR*, *3BHSD*), овуляторном каскаде (*DUSP16*, *EGFR*, *HAS2*, *PTGR2*, *PTGS2*, *RPS6KA2*), окислительно-восстановительном обмене и метаболизме глюкозы (*CAT*, *GPX1*, *SOD2*, *SLC2A1*, *LDHA*) и транскрипции (*NRF2*) (Akin et al., 2021).

В связи с процессами фолликулогенеза и созревания ооцита внимание исследователей также привлекают нейротрофины. Нейротрофины являются растворимыми факторами роста, функции которых выходят за пределы нервной системы и включают регулирование фолликулогенеза (Петров и др., 2017). Накапливается все больше данных о влиянии нейтротрофинов на поздние этапы фолликулогенеза и созревание ооцита, в том числе *in vitro*. Так, показана способность нейротрофина 4 (NT4) стимулировать созревание ОКК свиньи путем повышения уровня транскрипции *NFKB1* через сигнальный путь нейротрофин/p75NTR, что приводит к фосфорилированию ERK1/2 (Kim et al., 2022).

Другие примеры позитивного влияния нейротрофинов и других членов семейства EGF представлены в табл. 1. Эффект EGF, стимулирующий созревание, наблюдали и в группе денудированных ооцитов, что указывает на возможность прямого действия EGF на ооцит (Lonergan et al., 1996).

ФАКТОРЫ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (FGF)

FGF представляют собой семейство цитокинов, которые действуют через паракринные, аутокринные и эндокринные пути, стимулируя множественные клеточные реакции, такие как пролиферация, рост, дифференцировка и миграция (Beenken, Mohammadi, 2009). В состав этого семейства факторов роста входит 23 белка, большинство из которых действуют как паракринные регуляторы, за исключением FGF19, 21 и 23, которые секретируются в кровь. Все представители этого семейства характеризуются высокой степенью структурного сходства и реагируют с рецепторами FGF четырех типов (FGFR1—4). Разные по составу функциональные комплексы, включающие FGF, FGFR и кофактор, активируют разные сигнальные пути, что и определяет специфичность эффектов членов FGF (Гронская и др., 2024).

Экспрессия ряда представителей семейств FGF и FGFR показана для ОКК. Так, при изучении ОКК мыши были обнаружены транскрипты *Fgf2 и Ffgr1,* причем уровень их содержания увеличивался в процессе IVM. мРНК *Ffgr1* присутствовала как в ооцитах, так и в кумулюсных клетках, в то время как мРНК *Fgf2* — только в кумулюсных клетках. Обработка ОКК селективным ингибитором *FGFR* веществом SU5402 блокировала реализацию мейоза ооцитов и снижала экспрессию *Bmp15* и *Gdf9*. Напротив, добавление FGF2 способствовало реализации мейоза и повышало экспрессию *Bmp15* и *Gdf9*. Интересно отметить, что ингибирование FGFR не влияло на мейоз в случае денудированных ооцитов, однако добавление в среду FGF2 способствовало возобновлению ими мейотического созревания. В кумулюсных клетках ингибитор SU5402 снижал темпы расширения кумулюса и экспрессию *Ptx3, Has2* и *Tnfaip6.* На основе экспериментальных данных авторы высказывают предположение, что FGF2, продуцируемый клетками кумулюса, активирует аутокринную/паракринную петлю FGF2/FGFR в клетках кумулюса, регулируя расширение кумулюса и мейоз ооцитов (Du et al., 2021).

В контексте развития ооцитов привлекает внимание также FGF7, известный как фактор роста кератиноцитов (KGF), уникальным рецептором которого является FGFR2IIIb (Yen et al., 2014). Исследования, проведенные на овцах и коровах, показали, что *FGF7* экспрессируется в клетках теки, тогда как *FGFR2IIIb* — в гранулезных клетках растущих фолликулов (Faustino et al., 2011; Mishra

et al., 2016). В яичниках свиней с помощью иммуногистохимического мечения FGF7 был обнаружен в клетках теки и гранулезы вне зависимости от размера фолликула, тогда как его рецептор — только в гранулезных клетках более крупных фолликулов (Zheng et al., 2023).

В условиях *in vitro* FGF7 способствует росту ооцитов коров в составе ОКК, выделенных из ранних антральных фолликулов (Cho et al., 2008).

Добавление FGF7 в среду в концентрации 10 нг/мл ускоряло ядерное созревание ооцитов свиней (Zheng et al., 2023) (табл. 1). Кроме того, при созревании ооцитов *in vitro* в среде, содержащей FGF7, вне зависимости от концентрации этого фактора наблюдали увеличение диаметра ооцитов, повышение внутриклеточного уровня глутатиона и снижение уровня активных форм кислорода, а также снижение уровня экспрессии проапоптотических генов и повышение экспрессии антиапоптотических генов. Более того, для группы ОКК, созревавших в среде, содержащей 10 нг/мл FGF7, в дальнейшем регистрировали заметное повышение скорости формирования бластоцисты после партеногенетической активации. Таким образом, добавление FGF7 во время IVM существенно повышает качество созревших ооцитов (Zheng et al., 2023).

FGF10 также вовлечен в регуляцию развития ОКК млекопитающих и при добавлении в среду может ускорять процессы IVM, а также стимулировать пролиферацию и экспансию кумулюсных клеток, одновременно подавляя их апоптоз (Du et al., 2023).

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ РОСТА ТИПА БЕТА (TGFB)

В состав суперсемейства TGFβ у позвоночных наряду с семейством собственно TGFβ также включают семейства белков морфогенеза костей (bone morphogenesis proteins, BMP), факторов дифференцировки (growth differentiation factors, GDF), факторы, ингибирующие Мюллеров гормон (Mullerian inhibiting substance, MIS), активины, ингибины и некоторые другие факторы (Молдогазиева, Терентьев, 2006).

Среди представителей суперсемейства TGFb наибольший интерес в связи с процессами созревания ооцитов представляют BMP15 и GDF9, которые относятся к числу ооцит-секретируемых факторов (OSF). Эти белки представляют собой ооцит-специфические паракринные регуляторы, которые управляют дифференцировкой и функциональной активностью клеток кумулюса, тем самым способствуя приобретению ооцитом компетентности к развитию (Belli, Shimasaki, 2018). GDF9 и BMP15 повышают темпы пролиферации фолликулярных клеток, уровень их энергетического и холестеринового метаболизма, подавляют их апоптоз и преждевременную лютеинизацию, участвуют в экспансии клеток кумулюса. На более поздних этапах фолликулогенеза GDF9 и BMP15 участвуют в созревании ооцита, взаимодействуя с рецепторами морфогенетического белка II и киназоподобным рецептором активина, а также стимулируя SMA- и MAD-связанную внутриклеточную сигнализацию (Coticchio et al., 2015). По мнению некоторых авторов, именно этим белкам принадлежит ключевая роль в координации преантрального фолликулогенеза (Петров и др., 2017).

Как и все представители семейства TGFβ, GDF9 и BMP15 синтезируются в виде белковых предшественников, содержащих N-концевой продомен и рецептор-связывающий зрелый С-концевой домен. Активация этих факторов требует протеолитической обработки фурин-подобной протеазой (Simpson et al., 2012; Al-Musawi et al., 2013).

Согласно современным представлениям, GDF9 и BMP15 образуют гетеродимер, названный кумулином, имеющий высокую эффективность в отношении гранулезных клеток (Mottershead et al., 2012). Этот гетеродимер был синтезирован и успешно апробирован в экспериментах с IVM (Mottershead et al., 2015). Помимо этого гетеродимера был синтезирован модифицированный GDF9, так называемый супер-GDF9, содержащий остатки BMP15 в области связывания рецептора, что увеличивает его биологическую активность примерно в 1000 раз по сравнению с GDF9 дикого типа. Использование супер-GDF9 в стандартном протоколе IVM на мышиной модели улучшило показатели экспансии кумулюса и формирующихся бластоцист (Stocker et al., 2020), однако в бифазной модели эти эффекты были менее значительными (Akin et al., 2022).

GDF9 и BMP15 демонстрируют значительные видовые различия в своей активности, которые обусловлены, главным образом, изменениями небольшого числа аминокислот в продоменах (BMP15) или зрелых доменах (GDF9). Эти особенности первичной структуры белков могут влиять на образование или стабильность не ковалентных димеров, в форме которых зрелые GDF9 и BMP15, как и другие представители TGFβ, передают сигнал. Так, GDF9 человека является латентным, поскольку он остается связанным со своим продоменом, тогда как мышиный GDF9 имеет высокую эффективность, поскольку его продомен легко вытесняется (Simpson et al., 2012; Al-Musawi et al., 2013).

Кроме того, относительные уровни экспрессии *BMP15* и *GDF9* в ооцитах значительно варьируют у разных видов, при этом моноовуляторный фенотип (т. е. с низкой плодовитостью) характеризуется сбалансированным соотношением BMP15: DF9, тогда как у представителей полиовуляторных видов (высокой плодовитости) экспрессируется преимущественно *GDF9* (Crawford, McNatty, 2012).

Видоспецифические особенности GDF9 и BMP15 требуют особой осторожности при попытках переноса данных, полученных на одной экспериментальной модели, на другие модели. По видимости, эта видоспецифичность может объяснять, по крайней мере, часть противоречий в экспериментальных результатах. Так, попытки

использовать GDF9 и BMP15 для IVM показали позитивное влияние BMP15 на функциональные показатели ооцитов и кумулюсных клеток коз. В то же время аналогичных эффектов GDF9 в параллельных экспериментах не удалось выявить. В случае одновременного использования BMP15 и GDF9 наблюдали только повышение активности митохондрий и экспансии кумулюса, тогда как BMP15 в отдельности оказывал большее число позитивных эффектов на ОКК. Таким образом, нельзя исключать того, что в случае ОКК коз GDF9 при добавлении в среду для IVM выступает антагонистом BMP15 (Ferrer-Roda et al., 2025).

В целом, попытки использовать GDF9 и BMP15 для повышения эффективности IVM на различных видах животных показали, что добавление этих факторов в среду влияет не столько на скорость созревания ооцитов, сколько на функциональные характеристики кумулюсных клеток (табл. 1). Тем не менее эти результаты можно расценивать как существенную оптимизацию протоколов IVM, поскольку модуляция активности кумулюса позволяет в дальнейшем получить бластоцисты более высокого качества.

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА (IGF)

К настоящему времени накоплен достаточный объем данных о присутствии факторов семейства IGF в яичниках и об их возможном участии в регуляции фолликулогенеза.

Показано, что IGF1 синтезируется клетками гранулезы, а IGF2 — клетками теки фолликула. При этом рецептор IGF1 представлен в обеих частях фолликула и реализует эффекты обоих гормонов (Silva et al., 2009).

Основное физиологическое влияние IGF1 заключается в повышении темпов пролиферации, дифференцировки и жизнеспособности фолликулярных клеток (Mihm, Evans, 2008). Согласно данным литературы, влияние IGF1 наиболее выражено в раннюю фазу фолликулогенеза и выражается в стимуляции рецепторов лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов с последующим повышением активности вторичных мессенджеров (Kwintkiewicz, Giudice, 2009). По мнению некоторых авторов, IGF1 действует как усилитель действия фолликулостимулирующего гормона (Rao-Fen et al., 2019). Мыши с нокаутом гена *IGF1* бесплодны и имеют ряд дефектов, таких как низкая экспрессия рецептора фолликулостимулирующего гормона и ароматазы в гранулезных клетках. По-видимому, поэтому (из-за отсутствия усиливающей роли IGF1 в чувствительности гранулезных клеток к фолликулостимулирующему гормону) у них не развиваются нормальные фолликулы после ранней антральной стадии (Liu et al., 2000).

Выраженность эффектов IGF1 определяется уровнем белка, связывающего инсулиноподобные факторы роста (IGFBP). В частности показано, что уровень IGF1 в фолликулярной жидкости не меняется в течение роста фолликула, тогда как уровень IGFBP меняется пропорционально выработке эстрогена фолликулом. Максимальная концентрация IGFBP характерна для атрезированных фолликулов. По-видимому, IGFBP тормозит реализацию эффектов IGF1, блокируя его взаимодействие с рецепторами на клетках гранулезы и теки, что приводит к задержке роста и развития фолликулов (Воротникова и др., 2018).

Имеются данные о позитивных эффектах IGF1 на созревание ооцитов *in vitro* (табл. 1). Однако в литературе сообщалось и об отсутствии влияния этого фактора на эффективность IVM. Так, не удалось выявить статистически значимых эффектов IGF1 в созревании ооцитов коров (Araujo et al., 2020). По-видимому, можно констатировать и отсутствие позитивного влияния IGF1 на скорость дробления и выход бластоцист при IVM и IVF ооцитов коров, как было показано в результате проведенного метаанализа (Nunes et al., 2025). Хотя добавление IGFI в среду не влияло на созревание ооцитов свиньи, тем не менее оно, в то же время, приводило к увеличению показателей выживаемости ооцитов после витрификации–оттаивания (Pereira et al., 2019).

КОМПЛЕКС ЦИТОКИНОВ FLI

Добавление в среду для IVM не одного биологически активного соединения, а их комплекса может оказывать более выраженное воздействие на эффективность и темпы ядерного и цитоплазматического созревания ооцитов благодаря феномену синергизма. Примером подобного эффективного комплекса является комплекс цитокинов, получивший название FLI и содержащий три цитокина, обнаруженных в фолликулярной жидкости: FGF2 (40 нг/мл), LIF (20 нг/мл) и IGF1 (20 нг/мл). Позитивное влияние каждого из указанных факторов (которое было описано выше) наблюдается также и при совместном использовании (табл. 1).

В литературе имеется ряд экспериментальных данных о повышении эффективности IVM, а также качества получаемых ооцитов и эмбрионов при добавлении FLI. Так, добавление FLI увеличивало число MII-ооцитов свиней после процедуры IVM, а также улучшало качество ооцитов и показатели живорождения после ЭКО и переноса эмбрионов (Yuan et al., 2017; Serrano Albal et al., 2022). Аналогичные данные были получены и для ооцитов коров. В случае использования FLI уменьшалось число ооцитов, остановивших свое развитие на стадии GV, увеличивалось число MII-ооцитов с нормальными веретенами деления, а также с диффузным распределением митохондрий, что позволило авторам предположить, что в условиях *in vitro* FLI координирует ядерное и цитоплазматическое созревание (Blocher et al., 2024). При этом сообщалось об отсутствии влияния FLI на частоту IVM ооцитов человека. Тем не менее в этом случае наблюдали повышение показателей качества ооцитов, включая усиление экспансии кумулюсных клеток, экспрессии митоген-активированной протеинкиназы

(MAPK), а также сокращение площади трансзональных проекций (Amargant et al., 2023).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитокины и факторы роста играют решающую роль в фолликулогенезе *in vivo*, регулируя пролиферацию/дифференцировку клеток, выживание/атрезию фолликулов и созревание ооцитов. Это объясняет позитивное влияние экзогенных цитокинов и факторов роста на созревание ооцитов в составе ОКК в условиях *in vitro*. По-видимому, большая часть эффектов цитокинов и факторов роста на созревание ооцита опосредована клетками кумулюса, однако в ряде случаев (например, для представителей семейства EGF) можно предполагать и прямое воздействие на ооциты. Большинство изученных цитокинов и факторов роста способствуют экспансии кумулюса, повышают темпы пролиферации и снижают темпы апоптоза кумулюсных клеток, а также влияют на их транскрипционный профиль. Благодаря такой модуляции активности клеток кумулюса, добавление в среду цитокинов и ростовых факторов повышает не только долю ооцитов, достигших стадии MII, но и качество этих ооцитов, а также эмбрионов, полученных в результате их оплодотворения. Таким образом, добавление в среду цитокинов и факторов роста можно считать одним из основных путей повышения эффективности IVM, однако исследования данной проблемы далеки от своего окончательного завершения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Воротникова С. Ю., Станоевич И. В., Дзеранова Л. К., Луценко А. С.* 2018. Влияние соматотропного гормона (гормона роста) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа на регуляцию женской репродуктивной системы. Российский вестник акушера-гинеколога. Т. 18. № 2. С. 45. (*Vorotnikova S. Iu., Stanoevich I. V., Dzeranova L. K., Lutsenko A. S.* 2018. Effect of somatotropin (growth hormone) and insulin-like factor 1 on the regulation of the female reproductive system. Russ. Bull. Obstetr. Gynecol. V. 18. No 2. P. 45.) https://doi.org/10.17116/rosakush201818245-51
2. *Гронская С. А., Русяева Н. В., Белая Ж. Е., Мельниченко Г. А.* 2024. Некласические гормоны из семейства факторов роста фибробластов. Проблемы эндокринологии. Т. 70. № 5. С. 23. (*Gronskaia S. A., Rusyaeva N. V., Belaya Zh. E., Melnichenko G. A.* 2024. Non-classical hormones from the fibroblast growth factor family. Problems of Endocrinology. V. 70. No 5. P. 23). https://doi.org/10.14341/probl13441
3. *Дробинцева А. О., Фролов В. К., Боголюбова И. О., Савельева О. Е., Кулева С. А.* 2025. Созревание ооцитов in vitro: биологические основы и перспективы клинического использования. Цитология. Т. 67. № 2. С. 65. (*Drobintseva A. O., Frolov V. K., Bogolyubova I. O., Savelyeva O. E., Kuleva S. A.* 2025. Maturation of oocytes in vitro: Biological basis and prospects for clinical use. Tsitologiya. V. 67. No 2. P. 65). https://doi.org/10.31857/S0041377125020015
4. *Молдогазиева Н. Т., Терентьев А. А.* 2006. Альфа-фетопротеин и факторы роста. Структурно-функциональные взаимоотношения и аналогии. Успехи биологической химии. Т. 46. С. 99. (*Moldogazieva N. T., Terent'ev A. A.* 2006. Alpha-fetoprotein and growth factors: Structural-functional relationships and analogies. Uspekhi Biologicheskoi Khimii. V. 46. P. 99.)
5. *Петров И. А., Дмитриева М. Л., Тихоновская О. А., Петрова М. С., Логвинов С. В.* 2017. Тканевые и молекулярные основы фолликулогенеза. Механизмы раннего фолликулярного роста. Проблемы репродукции. Т. 23. № 5. С. 33 (*Petrov I. A., Dmitrieva M. L., Tikhonovskaya O. A., Petrova M. S., Logvinov S. V.* 2017. The tissue and molecular basis of folliculogenesis. Mechanisms of early follicular growth. Russ. J. Hum. Reprod. V. 23. No 5. P. 33). https://doi.org/10.17116/repro201723533-41
6. *Abkenar Z. O., Ganji R., Khajehrahimi A. E., Bahadori M. H.* 2014. Vitrification and subsequent in vitro maturation of mouse preantral follicles in presence of growth factors. Cell J. V. 16. P. 271.
7. *Akin N., Le A. H., Ha U. D. T., Romero S., Sanchez F., Pham T. D., Nguyen M. H. N., Anckaert E., Ho T. M., Smitz J., Vuong L. N.* 2021. Positive effects of amphiregulin on human oocyte maturation and its molecular drivers in patients with polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. V. 37. P. 30. https://doi.org/10.1093/humrep/deab237
8. *Akin N., Richani D., Liao X., Zhao Y., Herta A.-C., Billooye K., Stocker W. A., Mottershead D. G., Harrison C. A., Smitz J., Anckaert E., Gilchrist R. B.* 2022. Effect of cumulin and super-GDF9 in standard and biphasic mouse IVM. J. Assist. Reprod. Genet. V. 39. P. 127. https://doi.org/10.1007/s10815-021-02382-z
9. *Alhaider A. K.* 2023. Insulin-like growth factor-1 improves in vitro meiotic resumption of dromedary camel (*Camelus dromedarius*) oocytes. Anim. Reprod. V. 20. Art. ID: e20220105. https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2022-0105

10. *Al-Musawi S.L., Walton K.L., Heath D., Simpson C.M., Harrison C.A.* 2013. Species differences in the expression and activity of bone morphogenetic protein 15. Endocrinology. V. 154. P. 888. https://doi.org/10.1210/en.2012-2015
11. *Amargant F., Zhou L.T., Yuan Y., Nahar A., Krisher R.L., Spate L.D., Roberts R.M., Prather R.S., Rowell E.E., Laronda M.M., Duncan F.E.* 2023. FGF2, LIF, and IGF1 (FLI) supplementation during human in vitro maturation enhances markers of gamete competence. Hum. Reprod. V. 38. P. 1938. https://doi.org/10.1093/humrep/dead162
12. *An L., Liu J., Du Y., Liu Z., Zhang F., Liu Y., Zhu X., Ling P., Chang S., Hu Y., Li Y., Xu B., Yang L., Xue F., Presicce G.A., Du F.* 2018. Synergistic effect of cysteamine, leukemia inhibitory factor, and Y27632 on goat oocyte maturation and embryo development in vitro. Theriogenology. V. 108. P. 56. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.11.028
13. *Anderson R.A., Amant F., Braat D., D'Angelo A., Chuva de Sousa Lopes S.M., Demeestere I., Dwek S., Frith L., Lambertini M., Maslin C., Moura-Ramos M., Nogueira D., Rodriguez-Wallberg K., Vermeulen N.* 2020. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. Art. ID: 2020: hoaa052. https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052
14. *Araujo M.S., Guastali M.D., Paulini F., Silva A.N., Tsunemi M.H., Fontes P.K., Castilho A.C.S., Landim-Alvarenga F.C.* 2020. Molecular and cellular effects of insulin-like growth factor-1 and LongR3-IGF-1 on in vitro maturation of bovine oocytes: comparative study. Growth Horm. IGF Res. V. 55. Art. ID: 101357. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101357
15. *Arici A., Oral E., Bahtiyar O.* 1997. Leukemia inhibitory factor expression in human follicular fluid and ovarian cells. Hum Reprod. V. 12. Art. ID: 1233. https://doi.org/10.1093/humrep/12.6.1233
16. *Beenken A., Mohammadi M.* 2009. The FGF family: Biology, pathophysiology and therapy. Nat. Rev. Drug Discov. V. 8. P. 235. https://doi.org/10.1038/nrd2792
17. *Belli M., Shimasaki S.* 2018. Molecular aspects and clinical relevance of GDF9 and BMP15 in ovarian function. Vitam. Horm. V. 107. P. 317. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.12.003
18. *Blocher R., Liu Y., Patrick T., Polejaeva I.A.* 2024. Cytokine-supplemented maturation medium enhances cytoplasmic and nuclear maturation in bovine oocytes. Animals (Basel). V. 14. Art. ID: 1837. https://doi.org/10.3390/ani14121837
19. *Cañón-Beltrán K., García-García R.M., Cajas Y.N., Fierro N., Lorenzo P.L., Arias-Álvarez M.* 2024. Improvement of oocyte competence and in vitro oocyte maturation with EGF and IGF-I in Guinea pig model. Theriogenology. V. 214. P. 206. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.10.029
20. *Cho J., Itoh T., Sendai Y., Hoshi H.* 2008. Fibroblast growth factor 7 stimulates in vitro growth of oocytes originating from bovine early antral follicles. Mol. Reprod. Dev. V. 75. P. 1736. https://doi.org/10.1002/mrd.20912
21. *Coskun S., Uzumcu M., Jaroudi K.* 1998. Presence of leukemia inhibitory factor and interleukin-12 in human follicular fluid during follicular growth. Am. J. Reprod. Immunol. V. 40. P. 13. https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1998.tb00382.x
22. *Coticchio G., Dal Canto M., Mignini Renzini M., Guglielmo M., Brambillasca F., Turchi D., Novara P., Fadini R.* 2015. Oocyte maturation: Gamete-somatic cells interactions, meiotic resumption, cytoskeletal dynamics and cytoplasmic reorganization. Hum. Reprod. Update. V. 21. P. 427. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv011
23. *Crawford J.L., McNatty K.P.* 2012. The ratio of growth differentiation factor 9: bone morphogenetic protein 15 mRNA expression is tightly co-regulated and differs between species over a wide range of ovulation rates. Mol. Cell Endocrinol. V. 348. P. 339. https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.033
24. *Creux H., Monnier P., Son W.-Y., Buckett W.* 2018. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. J. Assist. Reprod. Gen. V. 35. P. 583. https://doi.org/10.1007/s10815-018-1138-0

25. *Dang-Nguyen T. Q., Haraguchi S., Kikuchi K., Somfai T., Bodó S., Nagai T.* 2014. Leukemia inhibitory factor promotes porcine oocyte maturation and is accompanied by activation of signal transducer and activator of transcription 3. Mol. Reprod. Dev. V. 81. P. 230.
https://doi.org/10.1002/mrd.22289

26. *Delgado J. C., Hamilton T. R. D. S., Mendes C. M., Siqueira A. F. P., Goissis M. D., Buratini J., Assumpção M. E. O. D.* 2021. Bone morphogenetic protein 15 supplementation enhances cumulus expansion, nuclear maturation and progesterone production of in vitro-matured bovine cumulus-oocyte complexes. Reprod. Domest. Anim. V. 56. P. 754
https://doi.org/10.1111/rda.13914

27. *De Matos D. G., Miller K., Scott R., Tran C. A., Kagan D., Nataraja S. G., Clark A., Palmer S.* 2008. Leukemia inhibitory factor induces cumulus expansion in immature human and mouse oocytes and improves mouse two-cell rate and delivery rates when it is present during mouse in vitro oocyte maturation. Fertil. Steril. V. 90. P. 2367.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.061

28. *Du C., Davis J. S., Chen C., Li Z., Cao Y., Sun H., Shao B. S., Lin Y. X., Wang Y. S., Yang L. G., Hua G. H.* 2021. FGF2/FGFR signaling promotes cumulus-oocyte complex maturation in vitro. Reproduction. V. 161. P. 205.
https://doi.org/10.1530/REP-20-0264

29. *Du S., Wang Y., Yang X., Liu X., Deng K., Chen M., Yan X., Lu F., Shi D.* 2023. Beneficial effects of fibroblast growth factor 10 supplementation during in vitro maturation of buffalo cumulus-oocyte complexes. Theriogenology. V. 201. P. 126.
https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.02.02

30. *Fan Y., Wang J., Ye T., Yang D., Zhang Q., Zhang C., Yan B., Wang Q., Ding D., Chen B., Zou W., Ji D., Zou H., Zhang Z.* 2024. Application of amphiregulin in IVM culture of immature human oocytes and pre-insemination culture for COCs in IVF cycles. Front. Endocrinol (Lausanne). V. 15. Art. ID: 1428147.
https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1428147

31. *Faustino L. R., Rossetto R., Lima I. M. T., Silva C. M. G., Saraiva M. V. A., Lima L. F, Silva A. W. B., Donato M. A. M., Campello C. C., Peixoto C. A., Figueiredo J. R., Rodrigues A. P. R.* 2011. Expression of keratinocyte growth factor in goat ovaries and its effects on preantral follicles within cultured ovarian cortex. Reprod. Sci. V. 18. P. 1222.
https://doi.org/10.1177/1933719111410709

32. *Ferrer-Roda M., Paramio M. T., Vila-Beltrán J., Izquierdo D.* 2025. Effect of BMP15 and GDF9 in the IVM medium on subsequent oocyte competence and embryo development of prepubertal goats. Theriogenology. V. 234. P. 164.
https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.12.015

33. *Gotschel F., Sonigo C., Becquart C., Sellami I., Mayeur A., Grynberg M.* 2024. New insights on in vitro maturation of oocytes for fertility preservation. Int. J. Mol. Sci. V. 25. Art. ID: 10605.
https://doi.org/10.3390/ijms251910605

34. *Gremeau A.-S., Andreadis N., Fatum M., Craig J., Turner K., McVeigh E., Child T.* 2012. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. Fertil. Steril. V. 98. P. 355.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.046

35. *Halder S., Parte S., Kshirsagar P., Muniyan S., Nair H. B., Batra S. K., Seshacharyulu P.* 2022. The pleiotropic role, functions and targeted therapies of LIF/LIFR axis in cancer: Old spectacles with new insights. Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer. V. 1877. Art. ID: 188737.
https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188737

36. *Hirao Y.* 2025. Current status of in vitro oocyte growth and development in mammals. Reprod. Med. Biol. V. 24. Art. ID: e12669.
https://doi.org/10.1002/rmb2.12669

37. *Jaeck S., Depuydt C., Bernard V., Ammar O., Hocké C., Carrière J., Chansel-Debordeaux L.* 2025. How to preserve fertility in reproductive-age women with cancer. J. Clin. Med. V. 14. Art. ID: 1912.
https://doi.org/10.3390/jcm14061912

38. *Johnson D. E., O'Keefe R. A., Grandis J. R.* 2018. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. Nat. Rev. Clin. Oncol. V. 15. P. 234.
https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.8

39. *Kim M., Hwang S. U., Yoon J. D., Lee J., Kim E., Cai L., Choi H., Oh D., Lee G., Hyun S. H.* 2022. Physiological and functional roles of neurotrophin-4 during in vitro maturation of porcine cumulus-oocyte complexes. Front. Cell. Dev. Biol. V. 10. Art. ID: 908992. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.908992

40. *Komatsu K., Koya T., Wang J., Yamashita M., Kikkawa F., Iwase A.* 2015. Analysis of the effect of leukemia inhibitory factor on follicular growth in cultured murine ovarian tissue. Biol. Reprod. V. 93. Art. ID: 18.
https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.128421

41. *Kwintkiewicz J., Giudice L. C.* 2009. The interplay of insulin-like growth factors, gonadotropins, and endocrine disruptors in ovarian follicular development and function. Semin. Reprod. Med. V. 27. P. 043. https://doi.org/10.1055/s-0028-1108009

42. *Lass A., Weiser W., Munafo A., Loumaye E.* 2001. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. Fertil. Steril. V. 76. P. 1091. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02878-3

43. *Li H., Zhao B., Li Y., Wang J., Deng T., Zhou Q., Wang J., Lan X., Zhang H., Qing S., Zhang Y., Wang Y.* 2025. Leukemia inhibitory factor supplementation during in vitro maturation enhances bovine oocyte maturation and somatic cloned embryo development. Anim. Reprod. Sci. V. 277. Art. ID: 107855. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2025.107855

44. *Liu J. L., Yakar S., LeRoith D.* 2000. Conditional knockout of mouse insulin-like growth factor-1 gene using the Cre/loxP system. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. V. 223. P. 344. https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22349.x

45. *Lonergan P., Carolan C., Van Langendonckt A., Donnay I., Khatir H., Mermillod P.* 1996. Role of epidermal growth factor in bovine oocyte maturation and preimplantation embryo development in vitro. Biol. Reprod. V. 54. P. 1420. https://doi.org/10.1095/biolreprod54.6.1420

46. *Machado M. F., Caixeta E. S., Sudiman J., Gilchrist R. B., Thompson J. G., Lima P. F., Price C. A., Buratini J.* 2015. Fibroblast growth factor 17 and bone morphogenetic protein 15 enhance cumulus expansion and improve quality of in vitro-produced embryos in cattle. Theriogenology. V. 84. P. 390. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.03.031

47. *Mayeur A., Puy V., Windal V., Hesters L., Gallot V., Benoit A., Grynberg M., Sonigo C., Frydman N.* 2021. Live birth rate after use of cryopreserved oocytes or embryos at the time of cancer diagnosis in female survivors: a retrospective study of ten years of experience. J. Assist. Reprod. Genet. V. 38. P. 1767. https://doi.org/10.1007/s10815-021-02168-3

48. *Mesbah F., Moslem M., Vojdani Z., Mirkhani H.* 2015. Does metformin improve in vitro maturation and ultrastructure of oocytes retrieved from estradiol valerate polycystic ovary syndrome-induced rats. J. Ovarian Research. V. 8. Art. ID: 74. https://doi.org/10.1186/s13048-015-0203-x

49. *Mihm M., Evans A. C.* 2008. Mechanisms for dominant follicle selection in monovulatory species: A comparison of morphological, endocrine and intraovarian events in cows, mares and women. Reprod. Domest. Anim. V. 43. P. 48. https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01142.x

50. *Mishra S. R., Thakur N., Somal A., Parmar M. S., Reshma R., Rajesh G., Yadav V. P., Bharti M. K., Bharati J., Paul A., Chouhan V. S., Sharma G. T., Singh G., Sarkar M.* 2016. Expression and localization of fibroblast growth factor (FGF) family in buffalo ovarian follicle during different stages of development and modulatory role of FGF2 on steroidogenesis and survival of cultured buffalo granulosa cells. Res. Vet. Sci. V. 108. P. 98. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.08.012

51. *Mo X., Wu G., Yuan D., Jia B., Liu C., Zhu S., Hou Y.* 2014. Leukemia inhibitory factor enhances bovine oocyte maturation and early embryo development. Mol. Reprod. Dev. V. 81. P. 608. https://doi.org/10.1002/mrd.22327

52. *Morato A. L. C., Verruma C. G., Furtado C. L. M., Dos Reis R. M.* 2025. In vitro maturation of oocytes: what is already known? Biol. Reprod. V. 112. P. 18. https://doi.org/10.1093/biolre/ioae147

53. *Mottershead D. G, Sugimura S., Al-Musawi S. L., Li J.-J., Richani D., White M. A., Martin G. A., Trotta A. P., Ritter L. J., Shi J., Mueller T. D., Harrison C. A., Gilchrist R. B.* 2015. Cumulin, an oocyte-secreted heterodimer of the transforming growth factor-beta family, is a potent activator of granulosa cells and improves oocyte quality. J. Biol. Chem. V. 290. P. 24007. https://doi.org/10.1074/jbc.M115.671487

54. *Mottershead D. G., Ritter L. J., Gilchrist R. B.* 2012. Signalling pathways mediating specific synergistic interactions between GDF9 and BMP15. Mol. Hum. Reprod. V. 18. P. 121. https://doi.org/10.1093/molehr/gar056

55. *Nicola N. A., Babon J. J.* 2015. Leukemia inhibitory factor (LIF). Cytokine Growth Factor Rev. V. 26. P. 533. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.001

56. *Nilsson E. E., Kezele P., Skinner M. K.* 2002. Leukemia inhibitory factor (LIF) promotes the primordial to primary follicle transition in rat ovaries. Mol. Cell. Endocrinol. V. 188. P. 65. https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00746-8

57. *Nunes G. S.P., Giroto A. B., Nunes S. G., Mareco E. A., Díaz-Fabregat B., Castilho A. C.S.* 2025. Evidence of ineffectiveness of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) on in vitro production of bovine embryos: systematic review and meta-analysis. Theriogenology. V. 248. Art. ID: 117626.
https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2025.117626

58. *Park J.-Y., Su Y.-Q., Ariga M., Law E., Jin S. L.C., Conti M.* 2004. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. Science. V. 303. P. 682.
https://doi.org/10.1126/science.1092463

59. *Pereira B. A., Zangeronimo M. G., Castillo-Martín M., Gadani B., Chaves B. R., Rodríguez-Gil J.E., Bonet S., Yeste M.* 2019. Supplementing maturation medium with insulin growth factor I and vitrification-warming solutions with reduced glutathione enhances survival rates and development ability of in vitro matured vitrified-warmed pig oocytes. Front. Physiol. V. 9. Art. ID: 1894.
https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01894

60. *Pinho V., Fernandes M., Da Costa A., Machado R., Gomes A. C.* 2020. Leukemia inhibitory factor: Recent advances and implications in biotechnology. Cytokine Growth Factor Rev. V. 52. P. 25.
https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.11.005

61. *Rao-Fen Y., Xian-Rong X., Xiang-Dong Z.* 2019. Effect of cysteine, insulin-like growth factor-1 and epidermis growth factor during in vitro oocyte maturation and in vitro culture of yak-cattle crossbred embryos. J. Appl. Anim. Res. V. 47. P. 463.
https://doi.org/10.1080/09712119.2019.1663353

62. *Roushandeh A. M., Hosseinlou H. H., Niknafs B., Halabian R., Mehdipour A., Roudkenar M. H.* 2010. Effects of leukemia inhibitory factor on gp130 expression and rate of metaphase II development during in vitro maturation of mouse oocyte. Iran Biomed. J. V. 14. P. 103.

63. *Sadeghi M., Chegini R., Khafaei M., Ziarani F. S., Zafari F.* 2023. Association of atorvastatin with GDF9 and BMP15 expression and in vitro maturation of mouse oocytes. Iranian J. Pharm. Sci. V. 19. P. 188.
https://doi.org/10.22037/ijps.v19i3.43843

64. *Saini A., McPherson N.O., Nottle M.* 2024. Addition of GM—CSF during in vitro oocyte maturation improves embryo development and implantation and birth rate in mice. Reprod. Fertil. V. 5. Art. ID: e240020.
https://doi.org/10.1530/RAF-24-0020

65. *Sato A., Sarentonglaga B., Ogata K., Yamaguchi M., Hara A., Atchalalt K., Sugane N., Fukumori R., Nagao Y.* 2018. Effects of insulin-like growth factor-1 on the in vitro maturation of canine oocytes. J. Reprod. Dev. V. 64. P. 83.
https://doi.org/10.1262/jrd.2017-145

66. *Serrano Albal M., Silvestri G., Kiazim L. G., Vining L. M., Zak L. J., Walling G. A., Haigh A. M., Harvey S. C., Harvey K. E., Griffin D. K.* 2022. Supplementation of porcine in vitro maturation medium with FGF2, LIF, and IGF1 enhances cytoplasmic maturation in prepubertal gilts oocytes and improves embryo quality. Zygote. V. 30. P. 801.
https://doi.org/10.1017/S0967199422000284

67. *Shimada M., Hernandez-Gonzalez I., Gonzalez-Robayna I., Richards J. S.* 2006. Paracrine and autocrine regulation of epidermal growth factor-like factors in cumulus oocyte complexes and granulosa cells: Key roles for prostaglandin synthase 2 and progesterone receptor. Mol. Endocrinol. V. 20. P. 1352.
https://doi.org/10.1210/me.2005-0504

68. *Silva J. R., Figueiredo J.R, van den Hurk R.* 2009. Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis. Theriogenology. V. 71. P. 1193.
https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.12.015

69. *Simpson C. M., Stanton P. G., Walton K. L., Chan K. L., Ritter L. J., Gilchrist R. B., Harrison C. A.* 2012. Activation of latent human GDF9 by a single residue change (Gly 391 Arg) in the mature domain. Endocrinology. V. 153. P. 1301.
https://doi.org/10.1210/en.2011-1632

70. *Smith D. K., Treutlein H. R.* 1998. LIF receptor-gp130 interaction investigated by homology modeling: Implications for LIF binding. Protein Sci. V. 7. P. 886.

71. *Stocker W. A., Walton K. L., Richani D., Chan K. L., Beilby K. H., Finger B. J., Green M. P., Gilchrist R. B., Harrison C. A.* 2020. A variant of human growth differentiation factor-9 that improves oocyte developmental competence. J. Biol. Chem. V. 295. P. 7981.
https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013050

72. *Telfer E. E., Andersen C. Y.* 2021. In vitro growth and maturation of primordial follicles and immature oocytes. Fertil. Steril. V. 115. P. 1116.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.004

73. *Toori M.A., Mosavi E., Nikseresht M., Barmak M.J., Mahmoudi R.* 2014. Influence of insulin-like growth factor-I on maturation and fertilization rate of immature oocyte and embryo development in NMRI mouse with TCM199 and α-MEM medium. J. Clin. Diagn. Res. V. 8. P. AC05. https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9129.5242

74. *Vendrell-Flotats M., García-Martínez T., Martínez-Rodero I., López-Béjar M., LaMarre J., Yeste M., Mogas T.* 2020. In vitro maturation in the presence of Leukemia Inhibitory Factor modulates gene and miRNA expression in bovine oocytes and embryos. Sci. Rep. V. 10. Art. ID: 17777. https://doi.org/10.1038/s41598-020-74961-6

75. *Wang J., Liu Z., Sun Q., Xia S., Cui J., Yang L., An L., Zhang J., Su L., Su Y., Du F.* 2019. Combined treatment with cysteamine and leukemia inhibitory factor promotes guinea pig oocyte meiosis in vitro. Am. J. Transl. Res. V. 11. P. 7479.

76. *Yen T., Thao D., Thuoc T.* 2014. An overview on Keratinocyte growth factor: From the molecular properties to clinical applications. Protein Pept. Lett. V. 21. P. 306. https://doi.org/10.2174/09298665113206660115

77. *Yeo C.X., Gilchrist R.B., Thompson J.G., Lane M.* 2008. Exogenous growth differentiation factor 9 in oocyte maturation media enhances subsequent embryo development and fetal viability in mice. Hum. Reprod. V. 23. P. 67. https://doi.org/10.1093/humrep/dem140

78. *Yuan Y., Spate L.D., Redel B.K., Tian Y., Zhou J., Prather R.S., Roberts R.M.* 2017. Quadrupling efficiency in production of genetically modified pigs through improved oocyte maturation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 114. P. E5796. https://doi.org/10.1073/pnas.1703998114

79. *Zhao T., Pan Y., Li Q., Ding T., Niayale R., Zhang T., Wang J., Wang Y., Zhao L., Han X., Baloch A.R., Cui Y., Yu S.* 2022. Leukemia inhibitory factor enhances the development and subsequent blastocysts quality of yak oocytes in vitro. Front. Vet. Sci. V. 9. Art. ID: 997709. https://doi.org/10.3389/fvets.2022.997709

80. *Zheng H., Choi H., Oh D., Kim M., Cai L., Jawad A., Kim S., Lee J., Hyun S.H.* 2023. Supplementation with fibroblast growth factor 7 during in vitro maturation of porcine cumulus-oocyte complexes improves oocyte maturation and early embryonic development. Front. Vet. Sci. V. 10. Art. ID: 1250551. https://doi.org/10.3389/fvets.2023.125055