

Лекция



УДК 611.61/.62+611.63/.64+576.371+575.113
<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.32.41.010>

Формирование гонад человека на ранних стадиях внутриутробного развития

Владимир Гарибальдиевич Кожухарь, Марина Юрьевна Сковрцова, Мария Владимировна Петялина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Кожухарь В.Г., Сковрцова М.Ю., Петялина М.В. Формирование гонад человека на ранних стадиях внутриутробного развития. *Российские биомедицинские исследования*. 2026;11(2):95–105. <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.32.41.010>.

Поступила: 03.02.2026

Одобрена: 26.03.2026

Принята к печати: 30.05.2026

Автор

для корреспонденции:

Марина Юрьевна
Сковрцова.
E-mail:
mar.jur.skv@yandex.ru

Резюме. В статье рассматривается развитие гонад у зародышей человека. В отличие от других органов, гонады включают не только соматические, но и половые клетки, спецификация которых начинается у зародыша человека в первую фазу гастрюляции (12–13-е сутки развития), то есть еще до формирования зародышевых листков. Клетки половой линии закладываются в эпибласте и стенке амниотического пузырька, оттуда перемещаются в стенку желточного мешка и далее мигрируют к закладкам гонад — половым валикам. Последние развиваются из целомического эпителия, покрывающего медиовентральные поверхности первичных почек (мезонефросов). После завершения миграции клетки половой линии вселяются в гонаду. До начала 7-й недели развития гонада у зародышей обоих полов морфологически одинакова и называется бипотенциальной (индифферентной), ее дальнейшее развитие зависит от генетического пола. С 7-й недели начинается морфологическая дифференцировка гонады мужского пола вследствие экспрессии гена *SRY*, который является триггером мужского сигнального пути. Начало морфологической дифференцировки женской гонады идет с небольшим отставанием и связано с отсутствием хромосомы *Y*, а следовательно, и гена *SRY*. В отсутствие триггера мужского сигнального пути активируется женский сигнальный путь и формируются морфологические особенности эмбрионального яичника. Дальнейшая судьба половых клеток зависит от влияния окружающих соматических клеток гонады. Так, в мужской гонаде клетки половой линии вступают в митотический арест на стадии сперматогоний, а в женской гонаде половые клетки завершают этап размножения оогенеза (этап митоза), входят в профазу первого деления мейоза и затем в мейотический арест на стадии диплотены профазы мейоза I. Вступление первичных ооцитов в мейотический арест коррелировано с началом образования примордиальных фолликулов. Фолликулярный эпителий названных фолликулов транспортирует через щелевые контакты в цитоплазму ооцитов главный фактор мейотического ареста — циклический аденозинмонофосфат.

Ключевые слова: клетки половой линии, половые валики, бипотенциальные гонады, ген *SRY*, дифференцировка пола, мужской и женский сигнальные пути, мейотический арест

© Кожухарь В.Г.,
Сковрцова М.Ю.,
Петялина М.В., 2026

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



Lecture

<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.32.41.010>

Formation of human gonads in the early stages of fetal development

Vladimir G. Kozhukhar, Marina Yu. Skvortsova, Mariya V. Petyalina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Kozhukhar V.G., Skvortsova M.Yu., Petyalina M.V. Formation of human gonads in the early stages of fetal development. *Russian Biomedical Research*. 2026;11(2):95–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.32.41.010>.

Received: 03.02.2026

Revised: 26.03.2026

Accepted: 30.05.2026

Corresponding author:

Marina Yu. Skvortsova.

E-mail:

[mar.jur.skv@](mailto:mar.jur.skv@yandex.ru)

yandex.ru

Abstract. The development of gonads in human embryos is considered. Unlike other organs, gonads include not only somatic, but also germ cells. The specification of the latter begins in the human embryo during the first phase of gastrulation (12th–13th day of gestation), i.e. even before the formation of the germ layers. The cells of the germ line originate in the epiblast and the wall of the amniotic vesicle, from there they move into the wall of the yolk sac and then they migrate to the gonadal anlagen — the genital ridges. The latter develop from the coelomic epithelium covering the medioventral surfaces of mesonephroses. After the migration is completed, the cells of germ line invade the gonads. Before the beginning of the 7th week of gestation, the gonad of embryos of both sexes is morphologically identical and is called bipotential (indifferent), its further development depends on genetic sex. Morphological differentiation of the male gonad begins at week 7 due to the expression of the *SRY* gene, which is the trigger of the male signaling pathway. The onset of morphological differentiation of the female gonad is slightly delayed and is associated with the absence of the Y chromosome, and therefore the *SRY* gene. In the absence of a trigger of the male signaling pathway, the female signaling pathway is activated and the morphological features of the embryonic ovary are formed. The further fate of the germ cells depends on the influence of the surrounding somatic cells of the gonad. Thus, in the male gonad, the cells of germ line enter into mitotic arrest at the stage of spermatogony, and in female gonad, germ cells complete the stage of mitosis, enter the prophase of the first division of meiosis and then enter into meiotic arrest at the stage of diplotene prophase of meiosis I. The entry of primary oocytes into meiotic arrest correlates with the onset of formation of primordial follicles. The follicular epithelium of these follicles transports the main factor of meiotic arrest, cyclic AMP, through gap junctions towards the cytoplasm of oocytes.

Keywords: germ line cells, genital ridges, bipotential gonad, *SRY* gene, sex differentiation, male and female signal pathways, meiotic arrest

© Kozhukhar V.G.,
Skvortsova M.Yu.,
Petyalina M.V., 2026

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ВВЕДЕНИЕ

Гонады являются главными органами половой системы, так как выполняют две ее важнейшие функции — генеративную (образование половых клеток) и эндокринную. Последняя очень важна и в период внутриутробного развития, поскольку именно эндокринная функция фетальных гонад определяет дальнейшее формирование всех остальных органов половой системы — половых протоков, добавочных желез и наружных половых органов.

В состав гонад входят клетки половой линии и соматические клетки. Соматические клетки представлены эпителиальными клетками (производные целомиического эпителия), соединительнотканными клетками (производные мезенхимы — мезонефроса) и эндокринными клетками (производные мезенхимы, имеющие особую линию дифференцировки). Эпителиальные клетки мужской гонады (клетки Сертоли или поддерживающие клетки) и женской гонады (фолликулярный эпителий), а также эндокринные клетки мужской (клетки Лейдига, или интерстициальные эндокриноциты) и женской (интерстициальные клетки внутренней теки фолликула) гонады соответственно имеют одинаковые источники развития и являются гомологичными клетками.

СПЕЦИФИКАЦИЯ КЛЕТОК ПОЛОВОЙ ЛИНИИ

В эмбриогенезе человека спецификация клеток половой линии происходит значительно раньше, чем дифференцировка соматических клеток и формирование гонады как органа. Данный процесс начинается к концу I фазы гастрюляции (12–13-е сутки развития) [1], а к началу II фазы гастрюляции (примерно на 15-е сутки развития) предшественники первичных половых клеток (ППК) уже обособляются в заднем отделе первичной полоски зародыша, то есть в составе заднего отдела эпибласта. В качестве дополнительного источника образования клеток половой линии (предшественников ППК) рассматривается и задний отдел стенки амниотического пузырька [2, 3]. Амниотический пузырек у зародыша человека формируется в начале I фазы гастрюляции (после 7-х суток развития и разделения зародыша на эпибласт и гипобласт) из клеточного материала эпибласта. Таким образом, именно эпибласт (будь то задний отдел первичной полоски или стенка амниотического пузырька) является у зародыша человека источником клеток половой линии. В дальнейшем из эпибласта развивается и материал всех трех зародышевых листков, а также внезародышевой мезодермы.

Клетки эмбриобласта (внутренней клеточной массы) на стадии бластоцисты, а также клетки эпибласта в I фазу гастрюляции у человека плюрипотентные.

Спецификация предшественников ППК из клеток эпибласта начинается в результате воздействия на них молекул сигнального пути BMP (bone morphogenetic protein) — BMP4 и BMP8b. Недавно было показано [1, 3], что восприимчивы к BMP особые прогениторные клетки в составе эпибласта, которые экспрессируют TFAP2A (transcription factor AP-2alpha). Такие клетки обнаруживаются в заднем отделе собственно эпибласта (периферическая область первичной полоски, дающая начало клеткам внезародышевой мезодермы), а также в стенке амниотического пузырька. Именно эти клетки являются предшественниками ППК [4]. У человека (в отличие от ряда других млекопитающих, и в первую очередь мыши — главной модели в изучении клеток половой линии), ключевым фактором спецификации ППК служит транскрипт гена *SOX17* (ген *SOX17* — SRY-box transcription factor 17, хромосома 8), который активирует экспрессию гена *BLIMP1* (*PRDM1*) (ген *BLIMP1* — B lymphocyte-induced maturation protein 1, хромосома 6; другое наименование — *PRDM1*) [2, 5]. Транскрипт *BLIMP1* репрессирует гены, ответственные за дифференцировку клеток эпибласта по соматическому пути (гены дифференцировки мезодермы и энтодермы, а также гены семейства *HOX*) и приводящие к образованию материала зародышевых листков. В отличие от клеток, реализующих соматическую программу развития, клетки половой линии (ППК) сохраняют плюрипотентность за счет экспрессии соответствующих генов — факторов плюрипотентности *OCT4* и *NANOG* [6].

Во время гастрюляции ППК перемещаются из заднего отдела эпибласта (и заднего участка амниотического пузырька) в стенку заднего отдела желточного мешка около места выроста аллантаоиса. ППК заселяют оба листка стенки желточного мешка — внезародышевую (желточную) энтодерму и внезародышевую висцеральную мезодерму. ППК делятся митозом, и их количество в составе стенки желточного мешка увеличивается по сравнению с таковым в составе эпибласта. В стенке желточного мешка клетки половой линии довольно легко идентифицировать с помощью реакции на щелочную фосфатазу, что стало причиной ошибочного представления о спецификации названных клеток именно там. До сих пор в учебниках встречается утверждение об образовании ППК человека в стенке желточного мешка. В действительности в стенке желточного мешка зародыша человека ППК лишь накапливаются перед началом миграции к половым валикам — зачаткам гонад.

РАЗВИТИЕ БИПОТЕНЦИАЛЬНОЙ (ИНДИФФЕРЕНТНОЙ) ГОНАДЫ

Закладки гонад у зародыша человека появляются на 28–30-е сутки развития в виде разрастания

целомического эпителия на медиовентральной поверхности первичной почки (мезонефроса). Таким образом формируются утолщения — половые валики. Сначала они образованы только за счет эпителия, который приобретает ложномногоядную структуру [7]. В этот же период в закладку гонады начинают вселяться ППК, завершающие здесь свою миграцию. В процессе миграции они продолжают делиться митозом, количество их возрастает, вследствие чего в половые валики человека внедряется 1000–2000 ППК [8]. Клетки половой линии по завершении миграции вступают в контакт с соматическими клетками полового валика (прежде всего с эпителиальными клетками), проходят эпигенетическое перепрограммирование и вступают в следующую стадию — в генетически мужской гонаде превращаются в гоноциты, а в генетически женской — в оогонии. Проникая в пласт целомического эпителия со стороны подлежащей мезенхимы, ППК разрушают участки его базальной мембраны, в результате чего она теряет свою целостность.

Клетки целомического эпителия половых валиков осуществляют активную секрецию по эккриновому (экзоцитозом) и апокриновому (с образованием мембранных пузырьков, содержащих мелкие мембранные везикулы и миелиноподобные структуры) типам. Описано поглощение данного секрета мигрирующими клетками половой линии [9].

С 33–35-х суток развития начинается формирование первичных половых тяжей — участков целомического

эпителия, врастающих в подлежащую мезенхиму. Одновременно с этим увеличивается объем гонад: они начинают выступать в целомическую полость и к началу 6-й недели обособляются в виде отдельных органов, оставаясь, однако, морфологически связанными с первичными почками (рис. 1).

У разных млекопитающих эти процессы имеют свои особенности, но в общих чертах протекают одинаково. У человека первичные половые тяжи очень широкие, они занимают большую часть объема формирующейся гонады [7, 10]. Клетки половой линии вместе с окружающими их эпителиальными клетками переносятся в состав первичных половых тяжей, сохраняя свои ультраструктурные особенности, и легко отличимы от эпителиальных клеток в составе тяжей. Параллельно с описанными процессами разрушаются некоторые канальцы мезонефроса, при этом часть клеток погибает апоптозом, а часть выселяется в окружающую мезенхиму, приобретает типичную для мезенхимных клеток отростчатую форму и расселяется в мезенхиме в направлении первичных половых тяжей гонады. К концу 5-й — началу 6-й недели у зародыша происходит разрушение участков базальной мембраны первичных половых тяжей на участках, где их клетки контактируют с клетками мезонефротического происхождения (см. рис. 1) [7]. К этому времени структура гонады становится более однородной: первичные половые тяжи с трудом различимы, соматические клетки гонады (эпителиальные и мезенхимные) по строению похожи друг на друга, хотя сохраняют детерминированность и могут быть идентифицированы по ультраструктурным особенностям при электронной микроскопии, а также с помощью специфических маркеров. Формируется так называемая эмбриональная гонадная бластема, в состав которой входят клетки половой линии, клетки целомического эпителия, клетки мезонефротического происхождения, выселившиеся в мезенхиму, и собственно мезенхимные клетки. Вплоть до начала 7-й недели эмбриогенеза гонада человека морфологически не дифференцирована по полу. И поэтому данный начальный период формирования гонад получил название стадии индифферентной (старое наименование) или бипотенциальной гонады (то есть способной в дальнейшем развиваться как по мужскому, так и по женскому типу).

В развитии бипотенциальных гонад ведущая роль принадлежит гену *WT1* (Wilms tumour 1, хромосома 11). Данный ген экспрессируется в клетках промежуточной мезодермы (нефротоме) и влияет на формирование почек и гонад на ранних стадиях развития. Белок WT1 является транскрипционным фактором и определяет эмбриональную дифференцировку не только гонад, но и метанефрогенной бластемы, дающей начало эпителию нефронов метанефроса (вторичной почки).

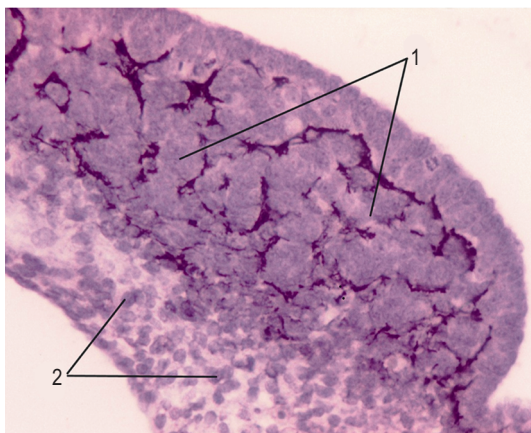


Рис. 1. Бипотенциальная гонада зародыша человека (конец 5-й недели развития). Первичные половые тяжи заполняют большую часть гонады: 1 — первичные половые тяжи; 2 — клетки мезонефроса. Буэн, импрегнация по Карупу, гематоксилин. Об. 40, ок. 10. Микрофотография [7]

Fig. 1. Bipotential gonad of human embryo (end of the 5-th week of gestation). The primary sex cords fill most portion of the gonad: 1 — primary sex cords; 2 — cells of mesonephros. Bouin, impregnation after Karupu, hematoxylin. Ob. 40, oc. 10. Microphoto [7]

В процессе формирования бипотенциальных гонад также участвует ген *NR5A1* (nuclear receptor subfamily 5A1, хромосома 9). Транскрипт данного гена, называемый SF1 (steroidogenic factor 1), — транскрипционный фактор, взаимодействующий с ядерным рецептором, который активирует экспрессию генов стероидных гидроксилаз и таким образом влияет на дифференцировку эндокринных клеток гонад и коры надпочечника [11].

ДЕТЕРМИНАЦИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПОЛА ГОНАД

На 7-й неделе внутриутробного развития человека начинается морфологическая дифференцировка пола гонад. Генетически мужская гонада дифференцирует несколько раньше женской, поэтому, если у зародыша 7–8 недель гонада организована по типу бипотенциальной, значит, это гонада XX, которая в дальнейшем будет развиваться как яичник.

Главным фактором детерминации мужского пола у млекопитающих и человека является ген *SRY* (sex determining region Y-chromosome), расположенный на коротком плече Y-хромосомы. Транскрипт данного гена активирует экспрессию аутосомного гена *SOX9* (SRY-box transcription factor 9; у человека — в хромосоме 17), служащего прямой мишенью *SRY*. Именно высокий уровень транскрипта гена *SOX9* — главный фактор развития гонады по мужскому типу. В составе *SOX9* имеется регуляторная зона, в которой выявлен активирующий элемент TES (testis-specific enhancer), ответственный за активацию специфической экспрессии *SOX9* в генетически мужской гонаде. В составе TES обнаружен центр, названный TESCO (TES core), обладающий высокой консервативностью у ряда млекопитающих и человека [12, 13]. TESCO — главный элемент активации экспрессии *SOX9*. Ген *SRY* играет лишь роль триггера, запускающего процесс дифференцировки по мужскому типу. В дальнейшем функцию *SRY* берет на себя протеин *SOX9*, который связывается с соответствующим участком TESCO (участок связывания *SRY*) и вместе с SF1 активирует TESCO, поддерживая тем самым экспрессию *SOX9* на высоком уровне [14]. Таким образом, формируется положительная обратная связь: ген *SOX9* стимулирует своим транскриптом собственную экспрессию (рис. 2).

Это объясняется тем, что *SRY* и *SOX9* — гомеобоксные гены, имеющие совпадающий домен HMG-box, который играет в данном процессе ведущую роль [15].

Помимо *SOX9* мишенью *SRY* выступает бета-катенин (рис. 3). Это внутриклеточный мессенджер, который связывает гены, определяющие женский путь развития гонады — *RSPO1* (R-spondin 1) и *WNT4* (wingless-type MMTV integration site family 4). *SRY* связывается с бета-катенином, инактивирует его и тем

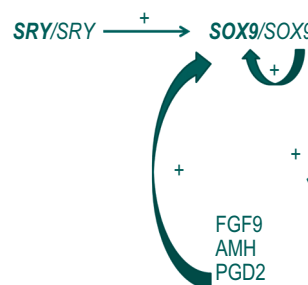


Рис. 2. Ключевые факторы дифференцировки пола по мужскому типу (пояснения см. в тексте) (составитель — В.Г. Кожухарь)

Fig. 2. Key factors of sex differentiation by male type (explanations in the text) (the originator — V.G. Kozhukhar)

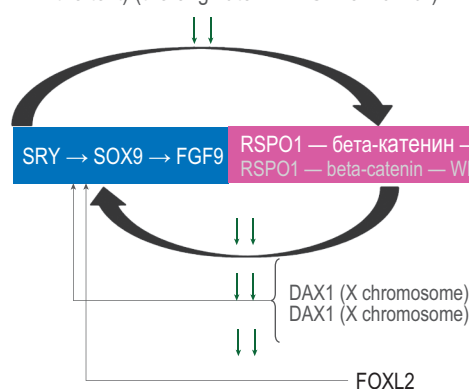


Рис. 3. Ключевые факторы дифференцировки пола по женскому типу (пояснения см. в тексте) (составитель — В.Г. Кожухарь)

Fig. 3. Key factors of sex differentiation by female type (explanations in the text) (the originator — V.G. Kozhukhar)

самым тормозит сигнальный путь бета-катенин опосредованных генов, то есть путь развития гонады по женскому типу [16]. *SRY* тормозит транскрипционную активность генов, вовлеченных в развитие яичника и являющихся мишенями для транскриптов *RSPO1*/*WNT4*, опосредованно направляя дифференцировку гонады по мужскому пути [17].

Высокий уровень протеина *SOX9* в нужном месте (эмбриональная гонада) в нужное время (начало 7-й недели эмбриогенеза) — ключевой фактор дифференцировки гонады по мужскому типу. *SOX9* также активирует экспрессию ряда факторов, вызывающих дифференцировку по мужскому типу не только гонады, но и половых протоков. Так, *SOX9* включает экспрессию генов *PGD2* (простагландин 2), *FGF9* (фактор роста фибробластов 9) и *AMH* (антимюллеров гормон). В свою очередь, транскрипты *PDG2* и *FGF9* образуют положительную обратную связь с геном *SOX9* (см. рис. 2), что в конечном счете приводит к повышению его экспрессии и формированию гонады, а также системы половых протоков по мужскому типу. *FGF9* стимулирует пролиферацию клеток первичных



половых тяжей и их дифференцировку в эмбриональные клетки Сертоли. Таким образом, первичные половые тяжи начинают формировать закладки извитых семенных канальцев. Появление фетальных клеток Сертоли приводит к дифференцировке фетальных клеток Лейдига (интерстициальных эндокриноцитов) из прогениторных клеток в составе мезенхимы. Фетальные клетки Сертоли продуцируют DHH (desert hedgehog) и PDGF-A (platelet-derived factor-A), действуя через рецепторы на соответствующие мезенхимные прогениторные клетки, что оказывает влияние на их дифференцировку в фетальные клетки Лейдига [18]. Последние начинают вырабатывать тестостерон, который подавляет программу саморазрушения мезонефральных (вольфовых) протоков. В клетках названных протоков система лизосом спонтанно активируется в отсутствие тестостерона, что приводит к образованию аутофаголизосом, гибели клеток и регрессии вольфовых протоков. Тестостерон блокирует систему лизосом, вольфовы протоки сохраняются и начинают формировать систему мужских половых протоков. Вольфовы протоки дают начало эпителию протоков придатков, семявыносящих протоков, семенным пузырькам, а частично сохранившиеся канальцы мезонефросов превращаются в выносящие канальцы придатка яичка.

AMH продуцируется фетальными клетками Сертоли и вызывает регрессию парамезонефральных (мюллеровых) протоков. AMH действует опосредованно через мезенхимные клетки в составе стенок протоков, взаимодействуя с рецепторами мезенхимных клеток. Последние активируют в клетках эпителия мюллеровых протоков систему лизосом, которые инициируют аутофагоцитоз и приводят эпителиальные клетки к гибели. Мюллеровы протоки, являющиеся закладками женских половых протоков — маточных труб и матки, разрушаются.

Если генетический пол гонады женский и в ее геноме отсутствует хромосома Y, то к 7-й неделе развития не происходит экспрессии гена *SRY* (в клетках гонады XX он отсутствует), активации гена *SOX9* и сигнального пути развития гонады по мужскому типу. В этом случае активируется женский сигнальный путь *RSPO1/бета-катенин/WNT4*, который не ингибируется высоким уровнем транскрипта *SOX9*. Наоборот, угнетается экспрессия гена *SOX9* бета-катенином, а также высокой дозой транскрипта гена *DAX1* (в составе хромосомы X) и транскриптами генов *WNT4* и *FOXL1* (см. рис. 3). В результате подавляется экспрессия *SOX9*, вследствие чего не происходит дифференцировки клеток первичных половых тяжей в фетальные клетки Сертоли, а в мезенхиме не дифференцируют фетальные клетки Лейдига. Из-за отсутствия названных клеток они не вырабатывают AMH и тестостерон соответ-

ственно, что предотвращает разрушение мюллеровых протоков и вызывает саморазрушение вольфовых протоков. Мюллеровы протоки дают начало женским половым протокам — маточным трубам и матке.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ГОНАДЫ ПО МУЖСКОМУ ТИПУ

В гонаде XY после начала ее морфологической дифференцировки первичные половые тяжи приобретают более отчетливые очертания, начиная перестраиваться в закладки извитых семенных канальцев, окруженных базальной мембраной (рис. 4, 5).

Между ними и поверхностным эпителием гонады формируется соединительнотканная белочная оболочка, отделяя названные структуры друг от друга. В дальнейшем преобладает развитие внутреннего компонента гонады — ее мозгового вещества, которое формируется за счет разрастания первичных половых тяжей — закладок извитых семенных канальцев (см. рис. 4). Дальнейшая судьба клеток половой линии определяется влиянием на них соматических клеток гонады [21]. На третьем месяце эмбриогенеза гоноциты в тяжах превращаются в просперматогонии,

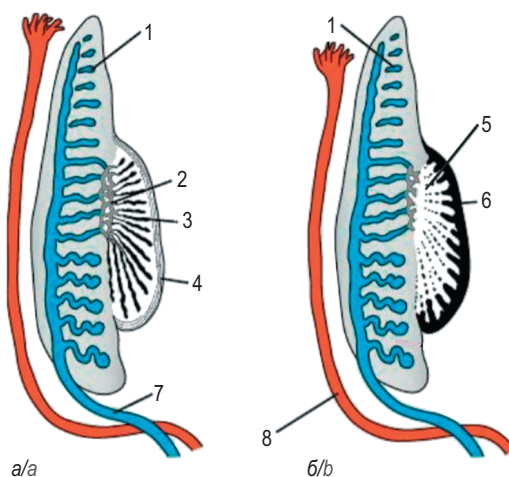


Рис. 4. Схема начала формирования гонады по мужскому (а) и женскому (б) типу: 1 — дегенерирующие канальцы мезонефроса; 2 — сеть яичка; 3 — закладки извитых семенных канальцев; 4 — белочная оболочка; 5 — дегенерирующие первичные половые тяжи; 6 — вторичные половые тяжи яичника; 7 — мезонефральный (вольфов) проток; 8 — парамезонефральный (мюллеров) проток [19]

Fig. 4. Scheme of the beginning of gonadal formation according to the male (a) and female (b) type: 1 — degenerating tubules of the mesonephros; 2 — rete testis; 3 — testis cords; 4 — tunica albuginea; 5 — degenerating medullary cords; 6 — secondary cords of the ovary; 7 — mesonephric (Wolffian) duct; 8 — paramesonephric (Mullerian) duct [19]

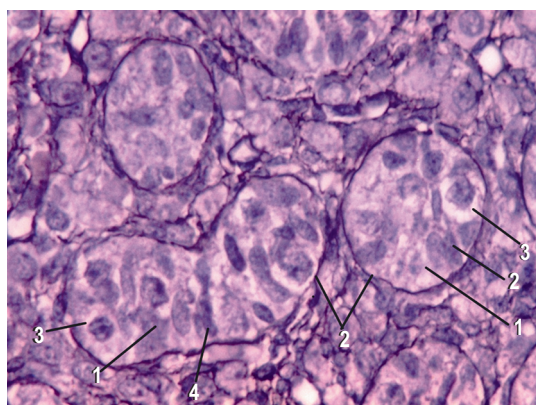


Рис. 5. Яичко зародыша человека (8-я неделя развития): 1 — закладки извитых семенных канальцев; 2 — базальная мембрана; 3 — клетки половой линии; 4 — клетки Сертоли. Буэн, импрегнация по Карупу, гематоксилин. Об. 60 (имм.), ок. 10. Микрофотография [20]

Fig. 5. Testis of human embryo (8th week of gestation): 1 — anlagen of convoluted seminiferous tubules; 2 — basement membrane; 3 — germ line cells; 4 — Sertoli cells. Bouin, impregnation after Karupu, hematoxylin. Ob. 60 (imm.), oc. 10. Microphoto [20]

сами тяжи образуют хорошо различимые извитые структуры, преобладающими клеточными элементами которых являются клетки Сертоли (суспендоциты).

Просперматогонии не имеют непосредственного контакта с базальной мембраной канальца, а отделены от нее тонкими отростками суспендоцитов [22]. С 20–22-й недели начинает появляться просвет в некоторых закладках извитых семенных канальцев, хотя в большинстве из них это происходит значительно позже. Клетки половой линии в мужской гонаде зародыша не вступают в профазу первого деления мейоза, а входят в митотический арест. Блокировка митоза происходит в периоде G0/G1 клеточного цикла вследствие действия различных факторов: RB1 (retinoblastoma protein 1), CDKN1b и 2b (cyclin-dependent kinase inhibitor), протеина DND1 (dead end 1), низкого уровня содержания ретиноевой кислоты и ряда других факторов [21].

Интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига) представляют собой особый дифферон (или несколько дифферонов). У человека принято выделять три популяции интерстициальных эндокриноцитов: фетальные, неонатальные и пубертатные (зрелые). В течение внутриутробного развития человека в яичках присутствуют только фетальные эндокриноциты.

Фетальные клетки Лейдига впервые обнаруживаются в эмбриональной гонаде человека вскоре после начала половой дифференцировки (7-я неделя развития). Их формирование и начало стероидобразования идет при экспрессии генов, кодирующих многочислен-

ные ферменты, а также уже упоминавшегося фактора SF1, кодирующего ядерный рецептор, который регулирует активность стероидных гидроксилаз. На 3-м месяце развития фетальные клетки Лейдига в яичке достаточно многочисленны, часто они располагаются группами. Это клетки небольших размеров со слабо оксифильной зернистостью в цитоплазме и мелкодисперсным хроматином в ядре. В цитоплазме присутствуют митохондрии с трубчатыми кристами, цистерны гладкой эндоплазматической сети, а также липидные включения. Начиная с 24-й недели развития количество фетальных клеток Лейдига прогрессивно уменьшается вплоть до рождения. У человека интерстициальные эндокриноциты фетального типа окружены базальной мембраной. Эти клетки сами вырабатывают компоненты базальной мембраны — ламинин и коллаген IV типа.

Прямые канальцы и сеть яичка, по мнению большинства авторов, развиваются из клеточного материала разрушающихся канальцев краниальной части мезонефроса — так называемой мезонефротической бластемы. Клетки мезонефротического происхождения после дезинтеграции части канальцев первичной почки формируют тяжи, вступающие в контакт с закладками извитых семенных канальцев. Позднее происходит образование просвета как в извитых семенных канальцах, так и в продолжающих их прямых канальцах и сети яичка.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ГОНАДЫ ПО ЖЕНСКОМУ ТИПУ

Морфологическая дифференцировка яичника начинается несколько позже по сравнению с мужской гонадой. К 6–7-й неделе эмбриогенеза яичник по строению напоминает бипотенциальную гонаду. Известный американский исследователь Джон Гиллман (Gillman), автор классических работ по развитию гонад человека, писал: «Ранний яичник можно определить по факту, что это не яичко».

После 7-й недели начинается вторая волна пролиферации поверхностного целомического эпителия гонады. Его базальная мембрана в местах врастания эпителиальных тяжей вглубь зачатка теряет целостность. Формируются широкие вторичные половые тяжи, дальнейшее разрастание которых приводит к образованию будущей коры яичника (рис. 4, 6).

Эпителиальные клетки вторичных половых тяжей начинают окружать многочисленные клетки половой линии. Вторая волна пролиферации продолжается в яичнике до 14–15-й недели развития. Эпителиальные клетки вторичных половых тяжей постепенно заполняют большую часть гонады, таким образом, корковое

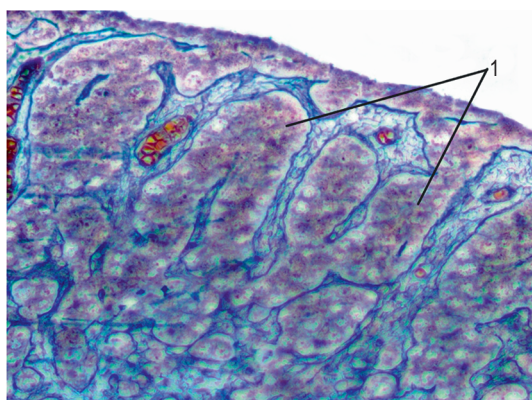


Рис. 6. Яичник зародыша человека (конец 8-й недели развития): 1 — вторичные половые тяжи, формирующие кору яичника. Буэн, импрегнация по Карупу, гематоксилин. Об. 40, ок. 10. Микрофотография (препарат В.Г. Кожухаря)

Fig. 6. Ovary of human embryo (end of the 8th week of gestation): 1 — secondary sex cords forming the ovarian cortex. Bouin, impregnation after Karupu, haematoxylin. Ob. 40, oc. 10. Microphoto (the preparation of V.G. Kozhukhar)

вещество начинает преобладать в объеме над мозговым веществом. В то же время первичные половые тяжи регрессируют, их клетки погибают путем апоптоза (см. рис. 4).

Параллельно с описанными событиями начинается активный процесс митотического деления половых клеток: оогонии вступают в первую фазу оогенеза (фазу размножения), и к 10-й неделе развития их количество достигает примерно 600 тысяч. Вступление оогоний в фазу размножения оогенеза идет асинхронно — сначала в нее вступают те оогонии, которые произошли от ППК, завершивших раньше других миграцию к половым валикам.

С 9-й недели внутриутробного развития в кору яичника вырастают мезенхимные прослойки, которые разделяют вторичные половые тяжи на отдельные группы клеток. В составе этих групп, кроме эпителиальных клеток, оказывается много пролиферирующих оогоний. Эпителиальные клетки вторичных половых тяжей (будущие клетки фолликулярного эпителия) начинают вступать в более тесные структурные взаимодействия с половыми клетками, окружая последние. Сначала не каждая половая клетка, а целые их группы окружены эпителиальными клетками. Такие группы получили название яйценосных шаров (пфлюгеровских тяжей). С 12-й недели развития формируются единичные примордиальные фолликулы, в составе которых каждая половая клетка окружена уплощенными клетками фолликулярного эпителия. Последний является производным эпителия вторичных половых тяжей. После 17-й недели процесс фолликулообразования

становится массовым, и к 20-й неделе подавляющее большинство половых клеток входит в состав примордиальных фолликулов. Параллельно с началом фолликулогенеза оогонии также асинхронно вступают в профазу первого деления мейоза (в фазу малого роста оогенеза), то есть становятся первичными ооцитами. Вступление клеток половой линии в мейоз инициируется геном *STRA8* (stimulated by retinoic acid 8, X-хромосома), экспрессия которого стимулируется высоким содержанием ретиноевой кислоты в яичнике зародыша [23]. В мужской гонаде уровень ретиноевой кислоты понижается ферментом CYP26B1, вследствие чего половые клетки не вступают в мейоз. Таким образом, формирование примордиальных фолликулов служит морфологическим критерием вступления половых клеток в профазу мейоза I и превращения их в первичные ооциты. Первичные ооциты проходят прелептотену, лептотену, зиготену, пахитену, вступают в диплотену, и на этой стадии происходит мейотический арест ооцитов. Главный фактор вступления в мейотический арест — повышение уровня сАМР (циклический аденозинмонофосфат) в цитоплазме ооцита и блокировка им фактора MPF (maturation promoting factor) [24]. Увеличение содержания сАМР в цитоплазме первичных ооцитов в составе примордиальных фолликулов связано с активным транспортом данного фактора через щелевые контакты клеток фолликулярного эпителия [11, 24].

К 20-й неделе внутриутробного развития количество половых клеток в яичниках достигает максимума — 7 миллионов. Поскольку разные группы оогоний вступают в фазу малого роста не одновременно, в яичнике плода на ранних этапах его развития можно наблюдать первичные ооциты в разных стадиях профазы первого деления мейоза — прелептотене, лептотене, зиготене и т.п. Параллельно с пролиферацией оогоний происходит и их гибель, а также гибель первичных ооцитов, что сопровождается атрезией фолликулов. Вследствие этого к моменту рождения общее количество половых клеток в яичниках уменьшается с 7 миллионов (20-я неделя) до 1–2 миллионов [11].

Фолликулогенез начинается в более глубоких отделах яичника на границе с мозговым веществом. Отсюда процесс образования фолликулов распространяется к периферии коркового вещества. Этим объясняется тот факт, что наиболее крупные фолликулы в яичниках плодов располагаются в центральных отделах органа, а примордиальные фолликулы постепенно занимают все более поверхностные отделы яичника и к концу внутриутробного периода локализованы только на периферии органа под белочной оболочкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В регулировании потенций клеток половой линии по вступлению их на мужской (митотический арест) или женский (вступление в мейоз с последующим мейотическим арестом) путь развития прослеживается некая аналогия с процессом детерминации и дифференцировки пола гонад. При развитии половых клеток по женскому пути (вступление в профазу первого деления мейоза) на них влияет базовый, присутствующий в качестве естественного фона мейоз-индуцирующий фактор — ретиноевая кислота. В случае выбора мужского пути развития предпринимается ряд «усилий», чтобы устранить воздействие данного фактора (разрушение ретиноевой кислоты с помощью энзима CYP26B1, действие ряда факторов для активации экспрессии *FGF9* и т.п.) [19]. То есть при отсутствии дополнительных воздействий развитие пойдет по базовому, то есть женскому пути — половые клетки будут вступать в мейоз. Нечто подобное наблюдается при дифференцировке пола гонады: активация гена *SRY* запускает мужской сигнальный путь развития, который в свою очередь опережает и подавляет факторы женского сигнального пути. В случае же «невмеша-

тельства» на генном уровне, если все «пустить на самотек», то имеет место базовый тип развития гонады, а следовательно, и всей половой системы — женский.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Г. Кожухарь — разработка концепции, проведение исследования, подготовка текста статьи; М.Ю. Скворцова, М.В. Петялина — техническая подготовка статьи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. V.G. Kozhukhar — concept development, research, article preparation; M.Yu. Skvortsova, M.V. Petyalina — technical preparation of the article.

All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Chen D., Sun N., Hou L., Kim R., Faith J., Aslanyan M. et al. Human primordial germ cells are specified from lineage-primed progenitors. *Cell Reports*. 2019;29(13):4568–4582. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.083>.
- Kobayashi T., Surani M.A. On the origin of the human germline. *Development*. 2018;145(16):dev150433. <https://doi.org/10.1242/dev.150433>.
- Hancock G.V., Wamaitha S.E., Peretz L., Clark A.T. Mammalian primordial germ cell specification. *Development*. 2021;148(6):dev189217. <https://doi.org/10.1242/dev.189217>.
- Castillo-Venzor A., Penfold C.A., Morgan M.D., Tang W., Kobayashi T., Wong F. et al. Origin and segregation of the human germline. *Life Science Alliance*. 2023;6(8):e202201706. <https://doi.org/10.26508/lsa.202201706>.
- Irie N., Weinberger L., Tang W.C., Kobayashi T., Viukov S., Manor Y.S. et al. SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate. *Cell*. 2015;160(1-2):253–268. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.013>.
- Kerr C.L., Cheng L. 2010. The Dazzle in germ cell differentiation. *J Mol Cell Biol*. 2010;2(1):26–29. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjp041>.
- Кожухарь В.Г. Дифференцировка эпителия зачатков гонад у ранних эмбрионов человека. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1978;74(4):84–90.
- Matsen L.S., Lutterodt M.C., Andersen E.W., Byskov A.G., Andersen C.Y. Germ cell numbers in human embryonic and fetal gonads during the first two trimesters of pregnancy: Analysis of six published studies. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2140–2145. <https://doi.org/10.1093/humrep/der149>.
- Кожухарь В.Г. О секреторной активности целомического эпителия эмбриональной гонады человека как факторе привлечения мигрирующих гоноцитов. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1980;78(4):79–85.
- Кожухарь В.Г. Дифференцировка целомического эпителия зачатков гонад млекопитающих и птиц. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1979;76(1):69–80.
- Carlson B.M. Human embryology and developmental biology. 5th ed. Elsevier Saunders; 2014.
- Sekido R., Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature*. 2008;453:930–934. <https://doi.org/10.1038/nature06944>.
- Sekido R., Lovell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? *Trends Genet*. 2009;25(1):19–29. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.10.008>.
- Jakob S., Lovell-Badge R. Sex determination and the control of Sox9 expression in mammals. *FEBS J*. 2011;278(7):1002–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08029.x>.
- Knower K.C., Kelly S., Ludbrook L.M., Bagheri-Fam S., Sim H., Bernard P. et al. Failure of SOX9 regulation in 46XY disorders of sex development with SRY, SOX9 and SF1 mutations. *PLoS One*. 2011;6(3):e17751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017751>.
- Lau Y.F., Li Y. The human and mouse sex-determining SRY genes repress the Rspo1/beta-catenin signaling. *J Genet Genomics*. 2009;36(4):193–202. [https://doi.org/10.1016/S1673-8527\(08\)60107-1](https://doi.org/10.1016/S1673-8527(08)60107-1).



17. Кожухарь В.Г. SRY и SOX9 — главные факторы генетической детерминации пола у млекопитающих. *Цитология*. 2012;54(5):390–404.
18. Bhattacharya I., Dey S. Emerging concepts on Leydig cell development in fetal and adult testis. *Front Endocrinol*. 2023;13:1086276. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1086276>.
19. Sadler T.W. Langmans Medical Embryology. 14th ed. Wolters Kluwer; 2019.
20. Кожухарь В.Г. Целомический эпителий гонад в период морфологической дифференцировки пола у зародышей человека. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1979;76(6):84–92.
21. Кожухарь В.Г. Судьба гоноцитов млекопитающих: оогенез или сперматогенез. *Цитология*. 2011;53(10):778–787. EDN: OFYKQP.
22. Кожухарь В.Г., Валькович Э.И. Ранняя дифференцировка поддерживающих клеток извитых семенных канальцев у человека (ультраструктурные проявления). *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1985;89(10):93–99.
23. Le Bouffant R., Guerquin M.J., Duquenne C., Frydman N., Cofigny H., Rouiller-Fabre V. et al. Meiosis initiation in the human ovary requires intrinsic retinoic acid synthesis. *Hum Reprod*. 2010;25(10):2579–2590. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq195>.
24. Jones K.T. Turning it on and off: M-phase promoting factor during meiotic maturation and fertilization. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(1):1–5. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah009>.
9. Kozhukhar V.G. On secretory activity of coelomic epithelium in the human embryonic gonade as a factor attracting migratory gonocytes. *Arkhir anatomii, gistologii i embriologii*. 1980;78(4):79–85. (In Russ.).
10. Kozhukhar V.G. Coelomic epithelium differentiation in the gonadal anlagen of mammals and birds. *Arkhir anatomii, gistologii i embriologii*. 1979;76(1):69–80. (In Russ.).
11. Carlson B.M. Human embryology and developmental biology. 5th ed. Elsevier saunders; 2014.
12. Sekido R., Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature*. 2008;453:930–934. <https://doi.org/10.1038/nature06944>.
13. Sekido R., Lovell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? *Trends Genet*. 2009;25(1):19–29. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.10.008>.
14. Jakob S., Lovell-Badge R. Sex determination and the control of Sox9 expression in mammals. *FEBS J*. 2011;278(7):1002–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08029.x>.
15. Knower K.C., Kelly S., Ludbrook L.M., Bagheri-Fam S., Sim H., Bernard P. et al. Failure of SOX9 regulation in 46XY disorders of sex development with SRY, SOX9 and SF1 mutations. *PLoS One*. 2011;6(3):e17751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017751>.
16. Lau Y.F., Li Y. The human and mouse sex-determining SRY genes repress the Rspo1/beta-catenin signaling. *J Genet Genomics*. 2009;36(4):193–202. [https://doi.org/10.1016/S1673-8527\(08\)60107-1](https://doi.org/10.1016/S1673-8527(08)60107-1).
17. Kozhukhar V.G. SRY and SOX9: the main genetic factors of mammalian sex determination. *Tsitologia*. 2012;54(5):390–404. (In Russ.).
18. Bhattacharya I., Dey S. Emerging concepts on Leydig cell development in fetal and adult testis. *Front Endocrinol*. 2023;13:1086276. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1086276>.
19. Sadler T.W. Langmans Medical Embryology. 14th ed. Wolters Kluwer; 2019.
20. Kozhukhar V.G. Coelomic epithelium of gonads during morphological sex differentiation in human fetus. *Arkhir anatomii, gistologii i embriologii*. 1979;76(6):84–92. (In Russ.).
21. Kozhukhar V.G. The mammalian gonocytes fate: oogenesis or spermatogenesis. *Tsitologiya*. 2011;53(10):778–787. (In Russ.). EDN: OFYKQP.
22. Kozhukhar V.G., Valkovich E.I. Early differentiation of the supporting cells in the human convoluted seminiferous tubules (ultrastructural manifestations). *Arkhir anatomii, gistologii i embriologii*. 1985;89(10):93–99. (In Russ.).
23. Le Bouffant R., Guerquin M.J., Duquenne C., Frydman N., Cofigny H., Rouiller-Fabre V. et al. Meiosis initiation in the human ovary requires intrinsic retinoic acid synthesis. *Hum Reprod*. 2010;25(10):2579–2590. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq195>.
24. Jones K.T. Turning it on and off: M-phase promoting factor during meiotic maturation and fertilization. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(1):1–5. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah009>.

REFERENCES

1. Chen D., Sun N., Hou L., Kim R., Faith J., Aslanyan M. et al. Human primordial germ cells are specified from lineage-primed progenitors. *Cell Reports*. 2019;29(13):4568–4582. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.083>.
2. Kobayashi T., Surani M.A. On the origin of the human germline. *Development*. 2018;145(16):dev150433. <https://doi.org/10.1242/dev.150433>.
3. Hancock G.V., Wamaita S.E., Peretz L., Clark A.T. Mammalian primordial germ cell specification. *Development*. 2021;148(6):dev189217. <https://doi.org/10.1242/dev.189217>.
4. Castillo-Venzor A., Penfold C.A., Morgan M.D., Tang W., Kobayashi T., Wong F. et al. Origin and segregation of the human germline. *Life Science Alliance*. 2023;6(8):e202201706. <https://doi.org/10.26508/lsa.202201706>.
5. Irie N., Weinberger L., Tang W.C., Kobayashi T., Viukov S., Manor Y.S. et al. SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate. *Cell*. 2015;160(1-2):253–268. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.013>.
6. Kerr C.L., Cheng L. 2010. The Dazzle in germ cell differentiation. *J Mol Cell Biol*. 2010;2(1):26–29. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjp041>.
7. Kozhukhar V.G. Epithelial differentiation in the germinal gonads of the human embryos. *Arkhir anatomii, gistologii i embriologii*. 1978;74(4):84–90. (In Russ.).
8. Matsen L.S., Lutterodt M.C., Andersen E.W., Byskov A.G., Andersen C.Y. Germ cell numbers in human embryonic and fetal gonads during the first two trimesters of pregnancy: Analysis of six published studies. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2140–2145. <https://doi.org/10.1093/humrep/der149>.

Об авторах

Владимир Гарибальдиевич Кожухарь — к.м.н., доцент кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре. E-mail: v.kojukhar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5529-9108>; SPIN: 5163-6095

* **Марина Юрьевна Скворцова** — к.м.н., доцент кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре. E-mail: mar.jur.skv@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5781-5771>; SPIN: 2919-1013

Мария Владимировна Петялина — ассистент, кафедра гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре. E-mail: marie-ko@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-8965-308X>; SPIN: 4710-8025

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

Vladimir G. Kozhukhar — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology and Embryology named after Professor A.G. Knorre. E-mail: v.kojukhar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5529-9108>; SPIN: 5163-6095

* **Marina Yu. Skvortsova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology and Embryology named after Professor A.G. Knorre. E-mail: mar.jur.skv@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5781-5771>; SPIN: 2919-1013

Maria V. Petyalina — Assistant, Department of Histology and Embryology named after Professor A.G. Knorre. E-mail: marie-ko@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-8965-308X>; SPIN: 4710-8025