



Оригинальная статья

Роль факторов микроокружения преовуляторного ооцита в патогенезе «бедного» ответа яичников в программах экстракорпорального оплодотворения

Э.Р. Джапилова, Н.В. Башмакова, И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, Л.А. Пестряева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. «Бедный» овариальный ответ на контролируемую овариальную стимуляцию в циклах ЭКО зависит, среди прочих факторов, от биохимического состава микроокружения фолликула. Современные исследования подчеркивают взаимосвязь между содержанием регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза, с оксидативным стрессом и качеством зрелых ооцитов. Однако в литературе отсутствует единое мнение о влиянии регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенных факторов на фолликулогенез и их роли в патогенезе «бедного» ответа яичников.

Цель исследования. Оценить содержание биохимических факторов и регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза в фолликулярной жидкости у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию в программах ЭКО в сравнении с аналогичными показателями у женщин, характеризующихся нормальным овариальным ответом.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное когортное сравнительное исследование, в котором приняли участие 56 пациенток, включенных в программу ЭКО. Критерием когортного разделения женщин являлся ответ яичников на контролируемую стимуляцию овуляции в рамках цикла ЭКО. Пациентки с «бедным» ответом яичников ($n=32$) были отнесены к основной группе, с нормальным ответом яичников ($n=24$) — к группе сравнения. Образцы фолликулярной жидкости пациенток из основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ооцит-кумуляного комплекса внутри фолликула. Был проведен анализ биохимических и растворимых регуляторных факторов фолликулярной жидкости пациенток с «бедным» ответом яичников и с нормальным ответом яичников после завершения контролируемой овариальной стимуляции. Статистический анализ данных проводился с использованием методов вариационной статистики. Критический уровень значимости различий: $p \leq 0,05$.

Результаты. Уровни мочевины, глюкозы, ЛПВП, ТАОС в фолликулярной жидкости (ФЖ) без ооцит-кумуляного комплекса (ОКК) у пациенток с «бедным» ответом яичников были статистически значимо выше, чем в ФЖ пациенток из группы сравнения. Уровни билирубина, ЛГД и мочевой кислоты в ФЖ без ОКК женщин из основной группы — статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения, $p < 0,05$. Показатели VEGF-A, VEGFR-2 в ФЖ без ОКК пациенток с «бедным» ответом были статистически значимо ниже, чем у пациенток с нормальным ответом яичников, в то время как уровень NO_2 эндогенного в ФЖ без ОКК у пациенток с «бедным» ответом был статистически значимо выше, чем в группе сравнения, $p < 0,05$.

Заключение. Отсутствие ооцит-кумуляного комплекса в преовуляторном фолликуле при «бедном» ответе яичников на стимуляцию ассоциируется с нарушением процессов васкуляризации, установленным на основании снижения про- и противоангиогенных факторов (VEGF-A, VEGFR-2).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: овариальный резерв, фолликулярная жидкость, ооцит, окислительный стресс, нитрооксидативный стресс, оксид азота, васкулоэндотелиальный фактор роста

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А. Роль факторов микроокружения преовуляторного ооцита в патогенезе «бедного» ответа яичников в программах экстракорпорального оплодотворения. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024;1(1):108–116. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-108-116>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Джалилова Эльмира Рафиковна — врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-6663>

Получена: 27.05.2024. Принята к публикации: 25.09.2024

© Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А., 2024

Original article

The role of microenvironmental factors in the pre-ovulatory oocyte in the pathogenesis of “poor” ovarian response to in vitro fertilization (IVF) programs

El'mira R. Dzhililova, Nadezhda V. Bashmakova, Irina A. Gazieva, Guzel N. Chistyakova, Lyudmila A. Pestryaeva

Federal State Budgetary Institution “Ural Research Institute of Maternity and Child Care” of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. The “poor” response to ovarian stimulation during IVF (in vitro fertilization) cycles depends on various factors, including the biochemical composition of the follicle microenvironment. Recent studies have focused on the relationship between vascular tone regulators, angiogenic factors, oxidative stress, and the quality of oocytes. Despite this, there is still no consensus on the exact effect of these factors on folliculogenesis or their role in “poor” responses.

Objective. To evaluate the content of biochemical factors and regulators of vascular tone and angiogenesis in follicular fluid in patients with a “poor” ovarian response to stimulation in IVF programs, compared to similar indicators in women with a normal ovarian response.

Materials and methods. An open prospective cohort study was conducted, including 56 patients who were part of the IVF program. The criterion for separating the cohort of women was their response to controlled ovarian stimulation during the IVF cycle. Women with a “poor” response (n=32) were placed in the main group, while those with a normal response (n=24) were in the comparison group. Follicular fluid samples from women with a “poor” response were divided into two subgroups based on the presence or absence of an oocyte-cumulus complex in the follicle. The biochemical and soluble regulatory factors in follicular fluid were analyzed in both groups after controlled ovarian stimulation was completed. Statistical analysis of the data was done using methods from variation statistics. A critical level of significance for the differences was set at $p \leq 0.05$.

Result. The levels of urea, glucose, high-density lipoprotein, and total antioxidant status

(TAOS) in follicular fluid (FF) from patients with a "poor" ovarian response were statistically significantly higher compared to those in the control group. The levels of bilirubin, low-density lipoprotein, and uric acid were also significantly lower in VF from patients in the main group compared to the control group, $p < 0.05$. The indices of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and vascular endothelial growth receptor-2 (VEGFR-2) in FF from women with a "poor" response were significantly lower than those from patients with a normal response, while the levels of endogenous nitric oxide were significantly higher in the former group compared to the latter, $p < 0.05$.

Conclusion. The absence of an oocyte-cumulus complex in the pre-ovulatory follicle, which is associated with a "poor" response of the ovary to stimulation, is likely due to a disruption in vascularization processes. This is supported by a decrease in the levels of pro- and anti-angiogenic factors, such as VEGF-A and VEGFR-2.

KEYWORDS: ovarian reserve, follicular fluid, oocyte, oxidative stress, nitro-oxidative stress, nitric oxide, vascular endothelial growth factor

FOR CITATION: Dzhaliyova E.R., Bashmakova N.V., Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Pestryaeva L.A. The role of microenvironmental factors in the pre-ovulatory oocyte in the pathogenesis of "poor" ovarian response to in vitro fertilization (IVF) programs. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1 (1): 108–116. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-108-116> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: El'mira R. Dzhaliyova — obstetrician-gynecologist of the Department of Assisted Reproductive Technologies, graduate student of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: vjp.dzhaliyova2017@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-6663>

Received: 27.05.2024. Accepted: 25.09.2024

Введение

«Бедный» ответ яичников (БОЯ) на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) в цикле ЭКО представляет собой одну из наиболее распространенных причин бесплодия — у трети пациенток, вступающих в программы ЭКО, диагностирован данный диагноз.

Факторами риска, способствующими истощению яичников и «бедному» их ответу на гормональную стимуляцию, являются поздний репродуктивный возраст, ожирение, оперативные вмешательства на органах малого таза, эндометриоз, наличие аутоиммунных и системных заболеваний, химиотерапия, генетическая предрасположенность.

В числе прочих факторов, способных оказывать влияние на результаты программ ВРТ, находится микроокружение созревающего ооцита. За последнее десятилетие опубликованы результаты исследований, демонстрирующие роль биохимического профиля фолликулярной жидкости (ФЖ) в процессах роста и созревания ооцитов. Большинство работ констатирует связь неоптимального ответа на стимуляцию суперовуляции в программах ВРТ с нарушением гормонального профиля фолликулярной жидкости [1-3]. Некоторые авторы подчеркивают наличие связи «бедного» ответа яичников

и оксидативного стресса, нарушения процессов апоптоза клеток тканевого микроокружения, изменения содержания регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза [4-6].

Причины отсутствия ооцит-кумулюсного комплекса (ОКК) в преовуляторном фолликуле также остаются до конца не изученными. Ряд авторов отмечает наличие связи между микроокружением ооцита, в том числе факторов, регулирующих сосудистый тонус и процессы ангиогенеза [7-8], и наличием ОКК. Кроме того, известно, что оксид азота в небольших объемах выполняет функции вазодилатора, в то время как его повышенный уровень ассоциирован с нитрооксидативным стрессом и ненаступлением беременности [8-9].

Таким образом, изучение факторов, способствующих процессам васкуляризации и ангиогенеза в растущем фолликуле, а также оценка биохимических показателей, отражающих уровень оксидативного стресса, и их влияние на ответ яичников при КОС, является актуальным направлением для исследования.

Цель исследования. Оценить содержание биохимических факторов и регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза в фолликулярной жидкости у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию в программах

ЭКО в сравнении с аналогичными показателями у женщин, характеризующихся нормальным овариальным ответом.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное когортное сравнительное исследование, в котором приняли участие 56 пациенток, включенных в программу ЭКО. Критерием когортного разделения женщин являлся ответ яичников на контролируемую стимуляцию овуляции в рамках цикла ЭКО. Пациентки с «бедным» ответом яичников ($n=32$) были отнесены к основной группе, с нормальным ответом яичников ($n=24$) — к группе сравнения.

Был проведен анализ биохимических и растворимых регуляторных факторов фолликулярной жидкости пациенток с «бедным» ответом яичников и с нормальным ответом яичников. Забор и анализ фолликулярной жидкости осуществлялись в день трансвагинальной пункции после завершения контролируемой овариальной стимуляции.

С целью определения влияния микроокружения на формирование и рост фолликула, образцы ФЖ пациенток из основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ооцит-кумулюсного комплекса внутри фолликула: 1 подгруппа — фолликул без ОКК; 2 подгруппа — фолликул с ОКК. В фолликулярной жидкости пациенток из группы сравнения ОКК присутствовал во всех образцах (3 подгруппа).

Статистический анализ данных проводился с использованием методов вариационной статистики. В случае нормального распределения признака данные представляли в виде средней величины (M) и среднеквадратичного отклонения (sd). В случае, когда распределение признака отличалось от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентилей). Критический уровень значимости различий: $p \leq 0,05$

Результат

Группы были сопоставимы практически по всем анамнестическим данным, за исключением уровня антимюллерова гормона (уровень в основной группе был в 3 раза ниже, чем в группе сравнения, $p < 0,001$) и преобладания заболевания шейки матки ($p = 0,02$) и неразвивающейся беременности в анамнезе ($p < 0,001$) в анамнезе у пациенток основной группы.

Анализ биохимического профиля ФЖ пациенток исследуемых групп позволил выявить ряд статистически значимых отличий в уровне

ряда показателей, в том числе уровня антиоксидантной активности (таблица 1).

В результате оценки факторов, регулирующих процессы ангиогенеза, выявлены статистически значимые различия между содержанием VEGF-A и sVEGFR-2 в образцах ФЖ без ОКК (1-й подгруппы) и ФЖ с ОКК группы сравнения (3-й подгруппы). Полученные результаты приведены в таблице 2.

Обсуждение

Уровень мочевины в ФЖ среди пациенток с «бедным» ответом яичников (подгруппы 1, 2) был статистически значимо выше, чем у пациенток с нормальным ответом яичников ($p_{1-3} = 0,029$; $p_{2-3} = 0,046$). Мочевина как продукт белкового катаболизма, за счет высвобождения активных форм кислорода и окислительной стимуляции, способна оказывать токсический эффект на процессы созревания ооцитов и формирования эмбрионов, а также способствовать развитию окислительного стресса.

При оценке содержания общего билирубина в ФЖ пациенток исследуемых групп выявлена следующая тенденция: в подгруппах «бедного» ответа яичников наблюдаются меньшие значения общего билирубина по сравнению с 3 подгруппой ($p_{1-3} = 0,032$; $p_{2-3} = 0,006$). Принимая во внимание антиоксидантную роль билирубина, можно предположить, что его повышенный расход связан с уровнем антиоксидантной активности, направленной на снижение окислительных процессов в фолликуле.

Уровень глюкозы в ФЖ пациенток подгруппы 1 оказался статистически значимо выше, чем аналогичный показатель в подгруппе 3 ($p_{1-3} = 0,036$). При этом показатели в подгруппах 2 и 3 практически не отличались ($p_{2-3} = 0,59$). Можно предположить, что расход глюкозы и, как следствие, меньшие концентрации глюкозы в ФЖ, содержащей ооцит, были связаны с ее интенсивным использованием при росте фолликулов.

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в ФЖ пациенток с «бедным» ответом (2 подгруппа) оказался ниже, чем в группе сравнения ($p_{2-3} = 0,016$), что, вероятно, объясняется сокращением активности ЛДГ при снижении овариального резерва. Более низкий уровень ЛДГ в ФЖ пациенток с «бедным» ответом яичников может указывать на процессы аэробного гликолиза, связанные с высоким содержанием активных форм кислорода. Таким образом, можно допустить, что ЛДГ является косвенным признаком окислительного стресса.

Таблица 1. Значения биохимического профиля и общего антиоксидантного статуса ФЖ женщин, включенных в лечебный цикл ЭКО, М (sd)
Table 1. Values of the biochemical profile and general antioxidant status of the follicular fluid in women undergoing the IVF treatment cycle, М (sd)

Показатель, ед. измерения	Группы			Р
	ФЖ «без ОКК» у женщин с БО (1 подгруппа, n=32)	ФЖ «с ОКК» у женщин с БО (2 подгруппа, n=32)	ФЖ «с ОКК» у женщин с НО (3 подгруппа, n=24)	
Мочевина, ммоль/л	3,71 (0,93)	3,69 (1,02)	3,31 (0,94)	p ₁₋₃ =0,029 p ₂₋₃ =0,046
Общий билирубин, мкмоль/л	5,83 (2,99)	5,68 (2,15)	7,13 (3,17)	p ₁₋₃ =0,032 p ₂₋₃ =0,006
Глюкоза, ммоль/л	2,99 (1,16)	2,5 (0,81)	2,58 (0,74)	p ₁₋₃ =0,036 p ₂₋₃ =0,59
ЛДГ, Ед/л	299,68 (204)	275,38 (127,47)	366,98 (253,56)	p ₁₋₃ =0,13 p ₂₋₃ =0,016
Мочевая кислота, мкмоль/л	213,58 (57,22)	204,47 (51,46)	226 (56,24)	p ₁₋₃ =0,26 p ₂₋₃ =0,041
ЛПВП, ммоль/л	0,475 (0,442)	0,411 (0,42)	0,295 (0,391)	p ₁₋₃ =0,029 p ₂₋₃ =0,14
TAOS, ммоль/л	1,833 (0,769)	1,596 (0,15)	1,561 (0,126)	p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,2

Примечание: p₁₋₃ — уровень значимости различий между первой подгруппой и группой сравнения, p₂₋₃ — уровень значимости различий между второй подгруппой и группой сравнения.

К числу индикаторов окислительного стресса, помимо описанных выше, относятся также липидный профиль и общий антиоксидантный статус (TAOS), который является наиболее универсальным показателем антиоксидантной активности системы.

В ходе анализа полученных значений растворимых биохимических факторов в фолликулярной жидкости выявлено, что в образцах ФЖ без ОКК уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был статистически значимо выше, чем в ФЖ с ОКК в группе сравнения (p₁₋₃ =0,029). Учитывая то, что ЛПВП выполняют до 80% антиокислительных функций в фолликулярной жидкости, допустимо предположить, что повышение концентрации ЛПВП является отрицательным предиктором нормального созревания ооцитов, отражая неблагоприятные условия в растущем фолликуле, стимулирующие антиоксидантную активность.

Показатель TAOS в ФЖ пациенток 1-й подгруппы оказался выше, чем у пациенток 3-й подгруппы (p₁₋₃ =0,017). Повышенный уровень антиоксидантной активности может быть связан с окислительным стрессом в фолликулах

пациенток с «бедным» овариальным ответом и, как следствие, ухудшением качества ооцитов или их нежизнеспособностью.

Увеличение антиоксидантной активности ФЖ, по всей видимости, связано со снижением вероятности успешного исхода оплодотворения и может отражать потребность ооцита в повышенной защите в неблагоприятных условиях развития, представляя собой часть функционирующего защитного механизма. В то же время у пациенток с нормальным ответом яичников адекватное потребление антиоксидантов, обусловленное оптимальным количеством растущих фолликулов, демонстрирует снижение уровня TAOS.

Усиление антиоксидантной активности может происходить в ответ на повышение уровня мочевой кислоты в ФЖ для компенсации окислительного стресса, вызванного повышенной продукцией свободных радикалов. Однонаправленное изменение уровней мочевой кислоты и антиоксидантной активности может свидетельствовать об адаптационных механизмах организма для сокращения воздействия окислительного стресса. При этом уровень билирубина может сокращаться

Таблица 2. Содержание растворимых регуляторных факторов ФЖ женщин, включенных в лечебный цикл ЭКО, Me (Q1; Q3)
Table 2. Content of soluble regulatory factors in the follicular fluid of women undergoing VF treatment cycle, Me (Q1; Q3)

Показатель, ед. измерения	Группы			P
	ФЖ «без ОКК» у женщин с БО (1 подгруппа, n=32)	ФЖ «с ОКК» у женщин с БО (2 подгруппа, n=32)	ФЖ «с ОКК» у женщин с НО (3 подгруппа, n=24)	
VEGF-A, пг/мл	2814,8 (1580,18;3183,14)	3346 (2256;4269)	3257 (2267;5203)	$p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,35$
sVEGFR-2, пг/мл	4874,5 (2091,5;6926,8)	5423,5 (3078,1; 8205,4)	5373,1 (4126;7740)	$p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,51$
NO ₃ , мкмоль/л	18,18 (11,09;24,84)	16,56 (12;25,8)	16,67 (12,2;25,7)	$p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,7$
NO ₂ эндогенный, мкмоль/л	3,06 (1,2; 5,02)	2,53 (1,2;5,2)	2,11 (0,7;3,9)	$p_{1-3}=0,049$ $p_{2-3}=0,09$
NO ₂ общий, мкмоль/л	21,08 (15,4;29,1)	21,36 (14,8;33,2)	20,56 (13,6;29,8)	$p_{1-3}=0,25$ $p_{2-3}=0,31$

Примечание: p_{1-3} — уровень значимости различий между первой подгруппой и группой сравнения, p_{2-3} — уровень значимости различий между второй подгруппой и группой сравнения

в связи с его способностью к активной нейтрализации реактивных азотистых соединений. Остальные показатели биохимического обмена фолликулярной жидкости, проанализированные в рамках исследования, статистически значимо не отличались среди всех рассматриваемых групп. Окислительный стресс индуцирует действие регуляторов ангиогенеза и сосудистого тонуса, которые оказывают влияние на васкуляризацию растущих фолликулов [10]. Анализ содержания растворимых регуляторов ангиогенеза и сосудистого тонуса позволил выявить различия между образцами ФЖ пациенток с «бедным» и нормальным ответом яичников. Так, уровень VEGF-A в фолликулярной жидкости 1-й подгруппы был статистически значимо ниже, чем аналогичный показатель в группе сравнения ($p_{1-3}=0,02$). Известно, что васкуло-эндотелиальный фактор роста способствует запуску процессов ангиогенеза. Таким образом, отсутствие в ФЖ пациенток с «бедным» ответом ооцит-кумулюсного комплекса ассоциируется со сниженным содержанием VEGF-A, стимулирующим формирование сосудистой сети и полноценное питание фолликула. Концентрация sVEGFR-2 в образцах ФЖ без ОКК (1-й подгруппы) также была существенно ниже аналогичного показателя в группе сравнения ($p_{1-3}=0,04$), что очевидно коррелирует со снижением содержания VEGF-A.

Сравнение концентраций VEGF-A и sVEGFR-2 в образцах фолликулярной жидкости, содержащей ооцит-кумулюсный комплекс (подгруппы 2 и 3), не показало статистически значимых отличий. Поддержание функции фолликула требует повышенной васкуляризации тека-клеток, которая существенным образом зависит от состояния сосудистого русла. В ходе оценки регуляторов сосудистого тонуса выявлено, что уровень NO₃ и общего NO₂ в ФЖ пациенток всех исследуемых групп и подгрупп практически не отличается. Однако обнаружено статистически значимое повышение концентрации эндогенного NO₂ в образцах фолликулярной жидкости без ооцита по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения ($p_{1-3}=0,049$). Повышение продукции эндогенного NO₂ в образцах ФЖ без ОКК может свидетельствовать о готовности сосудов к ангиогенезу, необходимому для полноценного роста фолликула, однако недостаточная выработка ведущих факторов васкуляризации, очевидно, препятствует развитию сосудистой сети, что нарушает перифолликулярное кровоснабжение и ограничивает поступление необходимых веществ для формирования качественного ОКК. Кроме того, высокий уровень эндогенного NO₂ в фолликулярной жидкости является

индикатором усиления нитрооксидативного стресса.

Концентрации оксидов азота в образцах ФЖ пациенток с «бедным» ответом, содержащих ОКК, практически не отличались от аналогичных показателей в группе с нормальным ответом на стимуляцию. На этом основании можно предположить, что отсутствие ОКК в зрелом преовуляторном фолликуле пациенток с БОЯ является, в том числе, следствием нарушения процессов его васкуляризации.

Заключение

Таким образом, у пациенток с «бедным» ответом яичников имеет место повышение

уровня мочевой кислоты и снижение содержания общего билирубина в фолликулярной жидкости, что свидетельствует о признаках оксидативного стресса. Маркерами нарушения созревания ооцита у пациенток с «бедным» ответом яичников являются также повышенное содержание глюкозы, ЛПВП и увеличение общей антиоксидантной емкости фолликулярной жидкости.

Отсутствие ооцит-кумулясного комплекса в преовуляторном фолликуле ассоциируется с нарушением процессов васкуляризации, установленным на основании снижения про- и противоангиогенных факторов (VEGF-A и sVEGFR-2) в фолликулярной жидкости.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 23 от 07.12.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Э.Р. Джалилова, Н.В. Башмакова, И.А. Газиева — разработка концепции и дизайна исследования; Э.Р. Джалилова, Г.Н. Чистякова, Л.А. Пестряева — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; Н.В. Башмакова, И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, Л.А. Пестряева — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 23 from 7/12/2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

El'mira R. Dzhallilova, Nadezhda V. Bashmakova, Irina A. Gazieva — concept statement and contribution to the scientific layout; El'mira R. Dzhallilova, Guzel N. Chistyakova, Lyudmila A. Pestryaeva — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; Nadezhda V. Bashmakova, Irina A. Gazieva, Guzel N. Chistyakova, Lyudmila A. Pestryaeva — drafting the manuscript and preparing; its final version; introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бурдули А.Г., Кициловская Н.А., Сухова Ю.В., Ведикина И.А., Иванец Т.Ю., Чаговец В.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е. Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21(6): 36–40. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190663> [Burduli A.G., Kitsilovskaya N.A., Sukhova Y.V., Vedikhina I.A., Ivanets T.Y., Chagovets V.V., Starodubtseva N.L., Frankevich V.E. Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review). Gynecology. 2019; 21(6): 36–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190663>]
2. Дементьева В.О., Адамян Л.В., Смольникова В.Ю., Тоноян Н.М. Сниженный овариальный резерв и преждевременная недостаточность яичников: современный взгляд на проблему диагностики, комплексного лечения и восстановления репродуктивной функции (собственные данные). Проблемы репродукции. 2022; 28(4): 128–136. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202228041128> [Dementyeva V.O., Adamyan L.V., Smolnikova V.Yu., Tonoyn N.M. Diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency: a modern view on the problem of diagnosis, complex treatment and recovery of reproductive function, own data. Problemy reprodukcii [Russian Journal of Human Reproduction]. 2022; 28(4):128–136. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202228041128>]
3. Kumar P, Rao S, Mundkur A, Adiga P, Ullagaddi RK, Poojari VG. Crossing the Hurdle of a Low Oocyte Yield in an in vitro Fertilization Cycle to Obtain Mature Oocytes. J Hum Reprod Sci. 2022 Apr-Jun;15(2):197–199. DOI: https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_40_22
4. Kumar S., Mishra V., Thaker R., Gor M., Perumal S., Joshi P., Sheth H., Shaikh I., Gautam A.K., Verma Y. Role of environmental factors & oxidative stress with respect to in vitro fertilization outcome. Indian J Med Res. 2018;148(1):125–133. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1864_17
5. Yan F, Zhao Q, Li Y, Zheng Z, Kong X, Shu C, Liu Y, Shi Y. The role of oxidative stress in ovarian aging: a review. J Ovarian Res. 2022; 15(1):100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01032-x>
6. Zaha I, Muresan M, Tulcan C, Huniadi A, Naghi P, Sandor M, Tripon R, Gaspar C, Klaudia-Melinda M, Sachelarie L, Stefan L. The role of oxidative stress in infertility. J Pers Med. 2023;13(8):1264. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13081264>
7. Huyghe S, Verest A, Thijssen A, Ombelet W. The prognostic value of perfollicular blood flow in the outcome after assisted reproduction: a systematic review. Facts Views Vis Obgyn. 2017 Sep;9(3):153–156. PMID: 29479399. PMCID: PMC5819322
8. Pallisco R, Lazzarino G, Bilotta G, Marroni F, Mangione R, Saab MW, Brundo MV, Pittalà A, Caruso G, Capoccia E, Lazzarino G, Tavazzi B, Bilotta P, Amorini AM. Metabolic signature of energy metabolism alterations and excess nitric oxide production in culture media correlate with low human embryo quality and unsuccessful pregnancy. Int J Mol Sci. 2023;24(1):890. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010890>
9. Staicu FD, Canha-Gouveia A, Soriano-Úbeda C, Martinez-Soto JC, Adoamnei E, Chavarro JE, Matás C. Nitrite and nitrate levels in follicular fluid from human oocyte donors are related to ovarian response and embryo quality. Front Cell Dev Biol. 2021;9:647002. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.647002>
10. Huang YJ, Nan GX. Oxidative stress-induced angiogenesis. J Clin Neurosci. 2019;63:13–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.02.019>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Джалилова Эльмира Рафиковна — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-6663>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Башмакова Надежда Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

El'mira R. Dzhaliilova — Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-6663>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Nadezhda V. Bashmakova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Газиева Ирина Александровна — доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: irgaz@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Чистякова Гузель Нуховна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: 7@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Пестряева Людмила Анатольевна — кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: pestryaval@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Irina A. Gazieva — Doctor of Biological Sciences., Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: irgaz@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Guzel N. Chistyakova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: 7@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Lyudmila A. Pestryaeva — PhD, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: pestryaval@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia