

Статья поступила в редакцию 28.12.2023 г.

Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А.
Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,
г. Екатеринбург, Россия

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РОСТА ФОЛЛИКУЛОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ У ЖЕНЩИН С «БЕДНЫМ» ОТВЕТОМ

Бедный овариальный ответ зависит, среди прочих факторов, от биохимического состава микроокружения фолликула. Современные исследования подчеркивают взаимосвязь между содержанием регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза, оксидативным стрессом и качеством зрелых ооцитов. Однако в литературе отсутствует единая теория, определяющая влияние регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенных факторов на овогенез и фолликулогенез, и их роль в патогенезе «бедного» ответа яичников (БОЯ).

Цель исследования – оценить содержание регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза в фолликулярной жидкости у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. 56 пациенток в зависимости от ответа яичников на стимуляцию в программе ЭКО разделили на две группы – с «бедным» и нормальным ответом. Отбирали образцы фолликулярной жидкости (ФЖ) преовуляторных фолликулов ($d = 16-20$ мм). В зависимости от наличия ооцит-кумулясного комплекса (ОКК) внутри фолликула, пациентки с БОЯ были определены в разные подгруппы. У пациенток с нормальным ответом ОКК обнаружены во всех образцах ФЖ. Определяли содержание эндогенного нитрита (NO_2) и нитрата (NO_3), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) и концентрацию растворимого рецептора (sVEGFR2) в фолликулярной жидкости пациенток.

Результаты. Отсутствие ОКК у пациенток с «бедным» ответом коррелирует с низким содержанием васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) и его растворимого рецептора (sVEGFR2) в ФЖ. Уровень эндогенного NO_2 статистически значимо повышен в ФЖ без ооцит-кумулясного комплекса, по сравнению с ФЖ с ОКК.

Заключение. Повышение уровня продукции NO_2 в ФЖ без ОКК, вероятно, свидетельствует о возможности фолликулярного ангиогенеза и последующего развития, однако процессы васкуляризации ограничены недостаточными объемами васкуло-эндотелиального фактора роста и рецептора к нему, в результате чего замедляется кровоснабжение фолликула и поступление веществ, необходимых для формирования качественного ОКК.

Ключевые слова: овариальный резерв; фолликулярная жидкость; ооцит; оксид азота; васкулоэндотелиальный фактор роста

Dzhalilova E.R., Bashmakova N.V., Chistyakova G.N., Gazieva I.A.

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia

PECULIARITIES OF FOLLICLE GROWTH REGULATION IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN WOMEN WITH A "POOR" OVARIAN RESPONSE

Poor ovarian response depends, among other factors, on the biochemical composition of the follicle microenvironment. Modern studies emphasize the relationship between the content of vascular tone regulators and angiogenesis, oxidative stress and the quality of mature oocytes, however, there is no unified theory in the literature determining the effect of vascular tone regulators and angiogenic factors on ovogenesis and folliculogenesis, and their role in the pathogenesis of the "poor" ovarian response.

Objective – to evaluate the content of vascular tone and angiogenesis regulators in follicular fluid in patients with a «poor» ovarian response to stimulation in IVF programs.

Materials and Methods. 56 women, depending on the ovarian response to stimulation in the IVF program, were divided into two groups – with a "poor" and a normal response, samples of follicular fluid (FF) of preovulatory follicles ($d = 16-20$ mm) were taken. Depending on the presence of the oocyte-cumulus complex (OCC) inside the follicle, the patients from the FIGHT were assigned to different subgroups. In patients with a normal response, OCS were found in all FF samples. The content of endogenous nitrite (NO_2) and nitrate (NO_3), vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and the concentration of soluble receptor (sVEGFR2) in the follicular fluid of the patients were determined.

Results. The absence of OCC in patients with a "poor" response correlates with a low content of VEGF-A and sVEGFR2 in FF. The level of endogenous NO_2 was statistically significantly increased in FF much without the oocyte-cumulus complex as compared with FF with OCC.

Conclusions. An increase in the production of NO_2 in FF without OCC probably indicates the possibility of follicular angiogenesis and subsequent growth, however, the processes of vascularization are limited by insufficient volumes of vascular endo-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-45-50



FNEVSE

Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А. ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РОСТА ФОЛЛИКУЛОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ У ЖЕНЩИН С «БЕДНЫМ» ОТВЕТОМ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 45-50.



thelial growth factor and its receptor. As a result, the blood supply to the follicle is disrupted and the supply of substances necessary for the formation of high-quality OCC slows down.

Key words: ovarian reserve; follicular fluid; oocyte; nitric oxide; vascular endothelial growth factor

Несмотря на постоянное развитие новых технологий, частота наступления беременности в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по-прежнему не превышает 30-40 %. В настоящее время возраст большинства пациенток, обращающихся в клиники вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) по причине бесплодия, составляет более 35 лет. Главной целью стимуляции функции яичников в программах ВРТ является получение адекватного количества качественных ооцитов. Отсутствие оптимального ответа на стандартные протоколы стимуляции суперовуляции называется «бедным» овариальным ответом, а доля женщин с этим состоянием составляет до 35 % в общей популяции бесплодных пар, обращающихся в отделения ВРТ [1].

Бедный овариальный ответ может быть обусловлен аутоиммунными и системными заболеваниями, генетическими факторами, ятрогенными причинами, такими как хирургические вмешательства на яичниках и химиотерапия. Доказанными факторами риска являются поздний репродуктивный возраст, преждевременное истощение яичников, эндометриоз, операции на яичниках в анамнезе и ожирение. Предиктором бедного ответа, безусловно, является сниженный в силу определенных причин овариальный резерв. В то же время, в ряде случаев феномен бедного ответа яичников, крайним проявлением которого является синдром «пустых» фолликулов, не получает должного объяснения, что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенеза данного состояния [2].

Известно, что условия роста и созревания ооцитов в значительной степени определяются биохимическим составом и физико-химическими свойствами фолликулярной жидкости (ФЖ). Ее многокомпонентный пул формируется, прежде всего, за счет собственного синтеза биологически активных веществ клетками гранулезы, а также путем их транспорта из сосудистого русла [3]. Различные соединения, содержащиеся в антральной полости фолликула, составляют микроокружение, в котором развивается ооцит. Ключевыми факторами регуляции роста фолликулов являются гормоны (гонадотропины, стероидные гормоны), цитокины, ростовые факторы, белки, в том числе ферменты, гликопротеиды, липопротеины и др. Как избыток, так и недостаток этих соединений в фолликулярной жидкости может оказывать выраженное негативное влияние на развитие и качество яйцеклетки.

Зависимость условий роста и созревания ооцитов от биохимического состава фолликулярной жидкости подтверждается результатами многочисленных исследований, проведенных в последние десятилетия. Подавляющее большинство работ констатирует связь неоптимального ответа на стимуляцию суперовуляции в программах ВРТ с нарушением гормонального профиля фолликулярной жидкости [4-6], в ряде исследований приводятся данные о связи

«бедного» ответа с оксидативным стрессом, нарушением процессов апоптоза клеток тканевого микроокружения, изменением содержания регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза [7-9]. Немаловажную роль в созревании ооцита играет полноценная васкуляризация растущего фолликула, а нарушение этого процесса, связанное в большинстве случаев с дисфункцией эндотелия, может приводить к атрезии, либо дефектам формирования яйценосного бугорка, которые не позволяют извлечь ооцит при пунктировании фолликула.

На сегодняшний день отсутствует стройная патогенетическая концепция влияния микроокружения преовуляторного фолликула на созревание ооцита, что диктует необходимость расширения и углубления представлений о механизмах интрафолликулярной регуляции с целью дальнейшей оптимизации и повышения эффективности программ ВРТ в особенности у пациенток с бедным ответом.

Цель исследования – оценить содержание регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза в фолликулярной жидкости у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию в программах ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. До начала исследования каждой пациенткой предварительно подписано информированное согласие на добровольное участие и разрешение использования её биологического материала в соответствии с пунктами 25-32 Хельсинкской Декларации ВМА.

Все пары, вступившие в программу вспомогательных репродуктивных технологий методом ЭКО, предварительно прошли медицинское обследование на основании следующих нормативных документов:

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»;

- Клинические рекомендации «Женское бесплодие» от 2021 г., утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Наряду с обязательным перечнем исследований, некоторые пары на амбулаторном этапе проходили (по показаниям) расширенное обследование, необходимое для подготовки к лечению бесплодия.

В соответствии с целью исследования, проведен анализ результатов клинического и лабораторного обследования 56 пациенток, поступивших в отделение ВРТ ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ и в дальнейшем разделенных на две группы:

- основная группа – 32 пациентки с «бедным» ответом яичников на контролируруемую овариальную стимуляцию (КОС);

- группа сравнения – 24 пациентки с нормальным ответом яичников на КОС. У этих женщин преобладали трубный и сочетанный факторы бесплодия (67 %).

В качестве оснований для отнесения пациенток к основной клинической группе использовались индикаторы «бедного» ответа яичников в соответствии с классификацией ESHRE (соответствие как минимум двум критериям из трех) [10]:

- количество антральных фолликулов менее пяти, или уровень антимюллера гормона (АМГ) < 1,2 нг/мл;
- возраст пациентки старше 35 лет;
- наличие в анамнезе медицинских вмешательств в репродуктивную систему (операций на яичниках, химиотерапии или лучевой терапии).

Пациентки обеих групп проходили процедуру стимуляции суперовуляции гонадотропинами (протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормонами).

Забор фолликулярной жидкости осуществлялся в день трансвагинальной пункции фолликулов по завершению этапа КОС. Трансвагинальную пункцию проводили под ультразвуковым контролем с использованием аппарата HS50/HS60-RUS Samsung. Для дальнейшего лабораторного исследования отбирали образцы ФЖ преовуляторных фолликулов диаметром 16-20 мм, расценивая их в качестве зрелых. Образцы ФЖ у пациенток с «бедным» ответом яичников разделили на две подгруппы в зависимости от наличия ооцит-кумулясного комплекса (ОКК) внутри фолликула:

- 1 подгруппа – фолликул без ОКК;
- 2 подгруппа – фолликул с ОКК.

У пациенток группы сравнения (далее – 3 подгруппы) в каждом образце фолликулярной жидкости обнаружен ОКК.

Содержание эндогенного нитрита (NO₂) и нитрата (NO₃) в фолликулярной жидкости определяли спектрофотометрическим методом, основанном на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием нитрат-редуктазы в реакции Грисса, с помощью тест-систем «R&D Systems». Содержание васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) определяли с помощью коммерческих тест-систем «ВекторБест», концентрацию растворимого рецептора (sVEGFR2) – реагентами «Invitrogen». Детекцию осуществляли на иммуноферментном планшетном фотометре «ИмуноChem-2100».

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ Statistica for Windows 7.0 и Microsoft Office Excel (StatSoft). Проверку гипотезы о соответствии распределения совокупности количественных признаков закону нормального распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения признака данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней (m). При распределении признака, отличающегося от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхне-

го квартилей (Q₁ и Q₃). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении среднего возраста пациенток двух клинических групп не было выявлено значимых отличий: в основной группе 37,1 ± 4,6 лет, в группе сравнения 35,9 ± 2,6 лет (p = 0,26).

Средняя доза вводимого рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) у пациенток двух групп статистически значимо различалась. Так, средняя доза рФСГ в основной группе составила 2165 МЕ (506,5) МЕ, в группе сравнения – 1881 МЕ (410,4) МЕ, p = 0,02. Среднее количество фолликулов на пациентку в основной группе составило 5,6 ± 1,7, в группе сравнения – 12,9 ± 3,7 (p < 0,001). Среднее количество клеток, полученных в основной группе, составило 3,2 ± 1,6, в группе сравнения – 9,7 ± 4,3 (p < 0,001). Полученные данные подтверждают, что пациентки основной группы имеют гораздо менее выраженный ответ яичников на стимуляцию.

В результате оценки факторов, регулирующих процессы ангиогенеза, выявлены статистически значимые различия между содержанием васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) и его растворимого рецептора (sVEGF-R2) в образцах ФЖ без ОКК (1-й подгруппы) и ФЖ с ОКК группы сравнения (табл.).

Так, уровень VEGF-A в фолликулярной жидкости 1-й подгруппы составил 2814,8 (Q₁ = 1580,18; Q₃ = 3183,14) пг/мл, группы с нормальным ответом на КОС – 3257 (Q₁ = 2267; Q₃ = 5203) пг/мл (p = 0,02). Как отмечалось выше, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A) способствует запуску процессов ангиогенеза. Таким образом, отсутствие в ФЖ пациенток с «бедным» ответом ооцит-кумулясного комплекса коррелирует со сниженным содержанием VEGF-A, стимулирующим формирование сосудистой сети и полноценное питание фолликула.

Концентрация sVEGF-R2 в образцах ФЖ без ОКК (1-й подгруппы) также была существенно ниже аналогичного показателя в группе сравнения и составила 4874,5 (Q₁ = 2091,5; Q₃ = 6926,8) пг/мл против 5373,1 (Q₁ = 4126; Q₃ = 7740) пг/мл (p = 0,04). Растворимый рецептор васкуло-эндотелиального фактора роста является противоангиогенным фактором, и его снижение, очевидно, напрямую связано с пониженным содержанием одного из основных проангиогенных факторов.

При сравнении содержания VEGF-A и sVEGF-R2 в образцах ФЖ, содержащей ОКК (2-й подгруппы и группы сравнения), статистически значимых различий не выявлено.

Таблица

Уровень растворимых регуляторных факторов, содержащихся в фолликулярной жидкости пациенток с «бедным» и нормальным ответом яичников в программах ЭКО, Me (Q1; Q3)

Table

Level of soluble regulatory factors contained in the follicular fluid of patients with "poor" and normal ovarian response in IVF programs, Me (Q1; Q3)

Показатель, ед. измерения	Основная группа (32 женщины с БО на КОС)		Группа сравнения (24 женщины с нормальным ответом на КОС)	p
	ФЖ без ОКК (1 подгруппа, n = 32)	ФЖ с ОКК (2 подгруппа, n = 32)	ФЖ с ОКК (3 подгруппа, n = 24)	
	VEGF-A, пг/мл	2814,8 (1580,18;3183,14)	3346 (2256;4269)	
VEGF-R2, 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: p₁₋₃ – уровень значимости различий между первой подгруппой и группой сравнения; p₂₋₃ – уровень значимости различий между второй подгруппой и группой сравнения.

Note: p₁₋₃ – level of significance of differences between the first subgroup and the comparison group; p₂₋₃ – level of significance of differences between the second subgroup and the comparison group.

Процессы ангиогенеза тесно взаимосвязаны с состоянием сосудистого русла, поскольку полноценная васкуляризация возможна только на фоне расслабляющего действия регуляторов сосудистого тонуса. Уровень NO₃ и общего NO₂ в ФЖ пациенток исследуемых групп/подгрупп практически не отличался, однако обнаружено статистически значимое повышение концентрации эндогенного NO₂ в образцах ФЖ 1-й подгруппы по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения. Содержание эндогенного NO₂ в образцах ФЖ без ОКК составило 3,06 (Q1 = 1,2; Q3 = 5,02) мкмоль/л, в ФЖ пациенток с нормальным ответом на КОС – 2,11 (Q1 = 0,7; Q3 = 3,9) мкмоль/л (p = 0,049). Необходимо отметить, что содержание эндогенного нитрита отражает внутреннюю продукцию этого соединения, обладающего вазодилатирующими свойствами. 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.

ОБСУЖДЕНИЕ

Условия роста фолликула и созревания яйцеклетки являются определяющими для эффективности программ ВРТ. Вместе с кумулюсными клетками фолликулярная жидкость образует защитную микросреду для развития ооцита, оказывая непо-

средственное влияние на его качество и потенциал развития. Формирование и рост доминантного фолликула невозможны без полноценной его васкуляризации. Стимуляция ангиогенеза и повышения проницаемости сосудов, регуляция перифолликулярного кровообращения и последующая активация антральных фолликулов осуществляются посредством васкуло-эндотелиального фактора роста VEGF (VEGF-A) и его аналогов (VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E). Их роль заключается также в улучшении всасывания питательных веществ, гонадотропинов и кислорода фолликулами яичников. Примечательно, что рост сосудистой сети инициируется почти одновременно с активным ростом и преобладанием доминантного фолликула. С увеличением в размерах фолликула концентрация VEGF в фолликулярной жидкости также увеличивается [11-12]. Таким образом, для поддержания функции фолликула необходима повышенная васкуляризация тека-клеток.

Рецепторы васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF-R) способны препятствовать действию VEGF, связывая его свободную форму. Так, в работе Ali Ranjbaran и др. [13] отмечается, что соотношение VEGF и растворимого рецептора 2 (sVEGFR-2) в фолликулярной жидкости пациенток с нормальным ответом яичников значительно выше аналогичного показателя у пациенток с «бедным» ответом яичников. Известно, что VEGFR-2 является одним из двух ключевых рецепторов, посредством которых VEGF реализует свои основные функции, оказывающие влияние на васкулогенез, ангиогенез и выживаемость клеток в процессе эмбриогенеза [14]. Результаты проведенного нами

исследования подтверждают, что отсутствие ОКК в преовуляторном фолликуле связано со снижением содержания в фолликулярной жидкости как про- так и противоангиогенных факторов.

Поддержание и регуляция тонуса сосудистой сети осуществляется сосудосуживающими (вазоконстрикторными) и сосудорасширяющими (вазодилатирующими) компонентами, среди которых наиболее изучены эндотелин-1 (ЕТ-1) и оксид азота (NO) соответственно. В ряде зарубежных и отечественных исследований рассматривается взаимосвязь между васкуло-эндотелиальным фактором, оксидом азота, эндотелином-1 и результатами программ ВРТ. Так, в отчете М. Zhao и др. [15] показано, что успешная беременность в результате ЭКО сопровождается более высоким уровнем VEGF и NO и более низким содержанием ЕТ-1 в фолликулярной жидкости, по сравнению с теми случаями, в которых беременность не наступила.

Роль NO в преимплантационном развитии эмбриона до конца не определена, и, по мнению ряда исследователей, различные уровни оксида азота могут иметь разные регуляторные эффекты. Так, добавление низких концентраций L-аргинина (донора NO) стимулировало оплодотворение и эмбриональное развитие, тогда как высокие концентрации L-аргинина ингибируют процессы оплодотворения и развития эмбриона. Это дает авторам основания предположить, что соответствующий уровень NO имеет решающее значение для правильного развития этих процессов [16]. TH Lee et al. [17] описали связь между высоким уровнем NO в фолликулярной жидкости и увеличением рисков фрагментации и остановки развития эмбрионов как последствий апоптоза до уплотнения бластомеров. В целом на сегодняшний день существует лишь небольшое количество опубликованных исследований, отражающих взаимосвязь содержания NO в ФЖ и качеством ооцита/эмбриона. Так, в работе Yalçinkaya E et al. [18] отмечено, что уровень NO в фолликулярной жидкости женщин, которые впоследствии забеременели, был значительно ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе пациенток с неудачной беременностью ($p = 0,039$). Немногочисленность и противоречивость данных зарубежных исследователей не позволяют сделать однозначный вывод о направленности изменений уровня NO в случае успешных или неудачных

программ ВРТ. В то же время, результаты собственных исследований согласуются с наблюдениями ряда авторов и подтверждают связь повышенной концентрации эндогенного NO₂ с наличием ОКК.

На основании вышеизложенного можно заключить, что определение содержания различных регуляторных факторов в среде, которая является микроокружением созревающей яйцеклетки, позволяет расширить имеющиеся представления о патогенезе бедного ответа на контролируруемую овариальную стимуляцию, а также определить/оптимизировать тактику ведения пациенток в случаях неудачных попыток применения ВРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в образцах ФЖ пациенток с «бедным» ответом, не содержащих ОКК, имеет место снижение уровня про- (VEGF-A), и противоангиогенных (sVEGF-R2) факторов на фоне повышенного содержания эндогенного нитрита. Концентрации вышеуказанных факторов и NO в образцах ФЖ пациенток с «бедным» ответом, содержащих ОКК, практически не отличаются от аналогичных показателей в группе с нормальным ответом на стимуляцию. На этом основании можно предположить, что отсутствие ОКК в зрелом преовуляторном фолликуле пациенток с БО является следствием нарушения процессов его васкуляризации.

Выявленные закономерности демонстрируют степень вовлеченности ангиогенных факторов и регуляторов сосудистого тонуса в процесс фолликулогенеза человека и созревания ооцита. В то же время, оценка овариального резерва в совокупности с определением уровня отдельных регуляторных факторов в различных биологических жидкостях дает возможность прогнозировать результат лечебных циклов вспомогательных репродуктивных технологий и определять дальнейшую тактику преодоления бесплодия.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Vanyan RE, Dolgushina NV. Risk factors of poor ovarian response in IVF practice. *Gynecology*. 2014; 5: 73-77. Russian (Ванян Р.Э., Долгушина Н.В. Клинико-анамнестические факторы риска развития «бедного» овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Гинекология. 2014. № 5. С. 73-77.)
2. Revelli A, Carosso A, Grassi G, Gennarelli G, Canosa S, Benedetto C. Empty follicle syndrome revisited: definition, incidence, aetiology, early diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online*. 2017; 35(2): 132-138. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.04.012
3. Basuino L, Silveira CF Jr. Human follicular fluid and effects on reproduction. *JBRA Assisted Reproduction*. 2016; 20(1): 38-40. doi: 10.5935/1518-0557.20160009
4. 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; 15(2): 197-199. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_40_22
5. Demytyeva VO, Adamyan LV, Smolnikova VY, Tonoyan NM. Diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency: a modern view on the problem of diagnosis, complex treatment and recovery of reproductive function, own data.

- Russian Journal of Human Reproduction*. 2022; 4: 128-136. Russian (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. № 4. С. 128-136.) doi: 10.17116/repro202228041128
6. Burduli AG, Kitsilovskaya NA, Sukhova YV, Vedihina IA, Ivanec TY, Chagovec VV. Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review). *Gynecology*. 2019; 6: 36-40. Russian (Бурдули А.Г., Кициловская Н.А., Сухова Ю.В., Ведихина И.А., Иванец Т.Ю., Чаговец В.В. Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) //Гинекология. 2019. № 6.С. 36-40.) doi: 10.26442/20795696.2019.6.190663
 7. Kumar S, Mishra V, Thaker R, Mansi G, Siva P, Pratiksha J. Role of environmental factors & oxidative stress with respect to in vitro fertilization outcome. *Indian J Med Res*. 2018; 148(1): 125-133. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1864_17
 8. Singh Abhay K, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reprod Toxicol*. 2013; 42: 116-124. doi: 10.1016/j.reprotox.2013.08.005
 9. Shan W, Guolin H, Meng C. The role of antioxidant enzymes in the ovaries. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 5: 1-14. doi: 10.1155/2017/4371714
 10. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011; 26(7): 1616-1624. doi: 10.1093/humrep/der092
 11. Xie Q, Cheng Z, Chen X, Corrinne G, Ju L. The role of notch signalling in ovarian angiogenesis. *J Ovarian Res*. 2017; 10(1): 13. doi: 10.1186/s13048-017-0308-5
 12. 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; 9(3): 153-156.
 13. Ranjbaran A, Nejabati HR, Ghasemnejad T, Ranjbaran A, Reza Nejabati H, Ghasemnejad T. Follicular fluid levels of adrenomedullin 2, vascular endothelial growth factor and its soluble receptors are associated with ovarian response during ART cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019; 79(1): 86-93. doi: 10.1055/a-0764-4765
 14. Harutyunyan IV, Konanykhina EY, Makarov AV. The role of VEGF-A165 receptors in angiogenesis. *Genes and Cells*. 2013; 1: 12-18. Russian (Арутюнян И.В., Кананыхина Е.Ю., Макаров А.В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе //Гены и клетки. 2013. № 1. С. 12-18. doi: 10.23868/gc121590
 15. Zhao M, Chang C, Liu Z, Chen LM, Chen Q. The level of vascular endothelial cell growth factor, nitric oxide, and endothelin-1 was correlated with ovarian volume or antral follicle counts: a potential predictor of pregnancy outcome in IVF. *Growth Factors*. 2010; 28(5): 299-305. doi: 10.3109/08977191003766866
 16. Budani MC, Tiboni GM. Novel insights on the role of nitric oxide in the ovary: a review of the literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(3): 980. doi: 10.3390/ijerph18030980
 17. Lee TH, Wu MY, Chen MJ, Chao KH, Ho HN, Yang YS. Nitric oxide is associated with poor embryo quality and pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2004; 82(1): 126-131. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.097
 18. Yaçınkaya E, Cakiroğlu Y, Doğar E, Budak O, Cekmen M, Çalışkan E. Effect of follicular fluid NO, MDA and GSH levels on in vitro fertilization outcomes. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013; 14(3): 136-141. doi: 10.5152/jtgga.2013.53323

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ДЖАЛИЛОВА Эльмира Рафиковна

620109, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 17, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

Тел: 8 (3432) 32-55-12 E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ДЖАЛИЛОВА Эльмира Рафиковна, аспирант, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru

DZHALILOVA El'mira Rafikovna, graduate student, obstetrician-gynecologist of the department of assisted reproductive technologies, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia. E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru

БАШМАКОВА Надежда Васильевна, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: bashmakovanv@niiommm.ru

BASHMAKOVA Nadezhda Vasilievna, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, head of the department of assisted reproductive technologies, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia. E-mail: bashmakovanv@niiommm.ru

ЧИСТЯКОВА Гузель Нуховна, доктор мед. наук, профессор, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: chistyakovagn@niiommm.ru

CHISTYAKOVA Guzel Nukhovna, doctor of medical sciences, professor, head of the scientific department of microbiology, immunology, pathomorphology and cytodiagnosics, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia. E-mail: chistyakovagn@niiommm.ru

ГАЗИЕВА Ирина Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: irgaz@yandex.ru

GAZIEVA Irina Alexandrovna, doctor of biological sciences, leading researcher, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia. E-mail: irgaz@yandex.ru