

## УРОВЕНЬ АПОПТОЗА ГРАНУЛЕЗНЫХ КЛЕТОК У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Л. Н. Рогова<sup>1</sup>, Д. С. Липов<sup>1</sup>✉, В. Н. Перфилова<sup>2</sup>, М. В. Кустова<sup>1</sup>, А. В. Мухина<sup>3</sup>, Д. А. Чурзин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоград, Россия

<sup>3</sup> Отделение вспомогательных репродуктивных технологий. Многопрофильная клиника № 1, Волгоград, Россия

Гранулезные клетки питают и защищают ооцит во время его созревания. Известно, что абберантный апоптоз в этих клетках может привести к нарушению оогенеза. На современном уровне знаний нет исчерпывающей информации о влиянии экстрагенитального воспаления на апоптоз в гранулезных клетках, что становится актуальной проблемой из-за распространения воспалительных заболеваний и роста бесплодия у женщин. Цель исследования — оценить уровень апоптоза гранулезных клеток у женщин с нарушением репродуктивной функции, имеющих в анамнезе хронические заболевания дыхательной и/или пищеварительной систем воспалительного генеза, а также определить наличие взаимосвязи между изучаемым параметром и репродуктивной дисфункцией в исследуемой группе. Исследовали образцы гранулезных клеток 60 женщин, имеющих патологию воспалительного генеза дыхательной и/или пищеварительной систем в анамнезе, проходивших лечение бесплодия методами ЭКО с 2021 по 2022 г. Образцы клеток были собраны из фолликулярной жидкости, полученной во время трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов. Оценку апоптоза проводили методом проточной цитометрии. Для статистического анализа использовали F-критерий Фишера и критерий Краскела–Уоллиса. Установлено, что у женщин без экстрагенитальной патологии в анамнезе ( $n = 20$ ) уровень апоптоза гранулезных клеток составил  $0,0088 \pm 0,0062\%$ , что достоверно ниже, чем у женщин группы с воспалительными заболеваниями пищеварительной системы в анамнезе ( $n = 20$ ) —  $0,0140 \pm 0,0099\%$  ( $p = 0,015$ ) и группы женщин с воспалительными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе —  $0,0650 \pm 0,0391\%$  ( $p = 0,033$ ), а результативность ЭКО была выше у представительниц первой группы.

**Ключевые слова:** апоптоз, гранулезные клетки, бесплодие, проточная цитометрия

**Вклад авторов:** Л. Н. Рогова — планирование исследования, анализ и интерпретация данных; Д. С. Липов — подготовка рукописи, анализ полученных данных; В. Н. Перфилова, М. В. Кустова — определение уровня апоптоза гранулезных клеток методом проточной цитометрии; А. В. Мухина — сбор образцов гранулезных клеток у пациенток; Д. А. Чурзин — анализ литературы, статистическая обработка полученных данных.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 2021/053 от 27 мая 2021 г.), проведено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Данил Сергеевич Липов  
ул. Высокая, д. 18а, г. Волгоград, 400127, Россия; danillipov@yandex.ru

**Статья получена:** 12.05.2023 **Статья принята к печати:** 07.06.2023 **Опубликована онлайн:** 17.06.2023

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2023.019

## APOPTOSIS OF GRANULOSA CELLS IN WOMEN WITH IMPAIRED REPRODUCTIVE FUNCTION AND EXTRAGENITAL PATHOLOGY

Rogova LN<sup>1</sup>, Lipov DS<sup>1</sup>✉, Perfilova VN<sup>2</sup>, Kustova MV<sup>1</sup>, Mukhina AV<sup>3</sup>, Churzin DA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Innovative Medicines R&D and Piloting Center, Volgograd, Russia

<sup>3</sup> Department of Assisted Reproductive Technologies. Multidisciplinary Clinic No. 1, Volgograd, Russia

Granulosa cells feed the oocyte during its maturation and protect it. Aberrant apoptosis in these cells is known to ultimately impair oogenesis. The current knowledge of how extragenital inflammation affects apoptosis in granulosa cells is incomprehensive, which is the root of an urgent problem connected to the spread of inflammatory diseases and the growing level of female infertility. This study aimed to assess the intensity of granulosa cell apoptosis in women with impaired reproductive function that suffer from chronic respiratory and/or digestive system diseases of inflammatory origin, and to identify the link, if any, between the studied factor and dysfunction of the reproductive system in the test group. The group included 60 women with a history of respiratory and/or digestive system inflammatory pathology that underwent IVF in 2021–2022. The women were donors of the granulosa cells from the follicular fluid collected through transvaginal puncture of preovulatory follicles. We studied the apoptosis process with the help of flow cytometry. For statistical analysis, we used the Fisher's F-test and the Kruskal–Wallis test. Twenty participants without extragenital pathology in their medical histories, the first subgroup, had the level of apoptosis in granulosa cells at  $0.0088 \pm 0.0062\%$ , which is significantly lower than in twenty donors with a history of chronic inflammatory digestive system diseases, the second subgroup (granulosa cell apoptosis at  $0.0140 \pm 0.0099\%$ ,  $p = 0.015$ ), and the subgroup of women suffering from inflammatory diseases of the respiratory system (granulosa cell apoptosis at  $0.0650 \pm 0.0391\%$ ,  $p = 0.033$ ); the efficacy of IVF was higher in the first subgroup.

**Keywords:** apoptosis, granulosa cells, infertility, flow cytometry

**Author contribution:** LN Rogova — study planning, data analysis and interpretation; DS Lipov — manuscript authoring, analysis of the study data; VN Perfilova, MV Kustova — determination of the level of apoptosis in granulosa cells by flow cytometry; AV Mukhina — collection of the granulosa cell samples from patients; DA Churzin — analysis of the published papers, statistical processing of the obtained data.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Volgograd State Medical University (Minutes № 2021/053 of May 27, 2021) and conducted in compliance with the ethics principles of the WMA Declaration of Helsinki (2000). All donors have voluntarily signed the participant consent forms.

✉ **Correspondence should be addressed:** Danil S. Lipov  
Vysokaya, 18a, Volgograd, 400127, Russia; danillipov@yandex.ru

**Received:** 12.05.2023 **Accepted:** 07.06.2023 **Published online:** 17.06.2023

**DOI:** 10.24075/brsmu.2023.019

Бесплодие на сегодняшний день является актуальной и до конца не решенной проблемой, затрагивающей как мужчин, так и женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается 50–80 млн пар, страдающих нарушением репродуктивной функции. В частности, в нашей стране, по оценкам исследователей, до 15% пар имеют проблемы с фертильностью.

Проблема женского бесплодия привлекает значительное внимание исследователей из-за сложности строения и физиологии женской репродуктивной системы и решающей роли, которую она играет в репродукции человека [1]. Принято выделять несколько факторов, приводящих к нарушению женской фертильности, такие как возраст, наличие хронических заболеваний, образ жизни, токсины окружающей среды и генетические особенности [2]. В последнее время активно изучают взаимосвязь между хронической экстрагенитальной патологией воспалительного генеза и развитием бесплодия. Известно, что экстрагенитальная патология может оказывать значительное влияние на женскую репродуктивную систему, приводя к нарушениям фертильности [2, 3]. Такие заболевания, как сахарный диабет, аутоиммунные процессы, заболевания щитовидной железы, дисфункция иммунной и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, могут негативно влиять на функцию матки, яичников и процесс созревания ооцитов [2, 3]. Нарушение процессов созревания ооцитов большинство исследователей называют как одну из основных причин женского бесплодия [3, 4].

Оогенез — сложный и многоступенчатый процесс, который контролируется взаимодействием различных типов клеток, гормонов, факторов роста и сигнальных молекул. Любое нарушение в нем может привести к множеству проблем с фертильностью, так как качество яйцеклеток имеет первостепенное значение для успешного зачатия и беременности [4].

Одну из ключевых ролей в созревании ооцита играет взаимодействие соматических клеток, окружающих его, включая гранулезные и так называемые кумулюсные клетки [5]. Хотя гранулезные и кумулюсные клетки имеют с гистологической точки зрения общее происхождение, они выполняют разные функции. Гранулезные клетки отвечают, в частности, за выработку эстрогена и участвуют в регуляции фолликулолестимулирующего гормона, необходимого для развития фолликула [6, 7]. Недавно проведенные исследования показали, что гранулезные клетки напрямую влияют на качество яйцеклеток, поскольку продуцируют ряд факторов роста и других сигнальных молекул, определяющих их созревание [8].

Кумулюсные клетки представляют собой специализированные клетки, которые находятся в непосредственной близости от созревающего ооцита. Они обеспечивают физическую и биохимическую поддержку развивающейся яйцеклетке, отвечают за выработку ряда факторов роста и других сигнальных молекул, например, гиалуроновой кислоты [9, 10].

Ряд исследователей количественно и качественно оценивают апоптоз в гранулезных и кумулюсных клетках, а также его влияние на процессы созревания ооцита. Отмечается, что ингибирование апоптоза в гранулезных клетках способствует росту фолликулов и улучшению качества яйцеклеток [8]. Другие авторы показали, что избирательный апоптоз гранулезных клеток во время созревания ооцита все же необходим для успешной

ооуляции [11]. Установлено, что регуляция апоптоза находится под сложным взаимодействием сигнальных путей, включая систему Fas/FasL и семейство белков Bcl-2 [12]. Многие эксперты сходятся во мнении, что исследование механизмов, лежащих в основе апоптоза в гранулезных и кумулюсных клетках, необходимы для разработки таргетных методов лечения бесплодия и других нарушений репродуктивной функции [12, 13].

Однако надо отметить, что объектами большинства исследований были клетки, полученные у животных (мыши, крысы, свиньи), а человеческие образцы использовали для изучения в единичных случаях. Поэтому в нашей работе для более детальной оценки процесса оогенеза, его роли в женской фертильности мы использовали гранулезные клетки, полученные от пациенток, проходивших лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Целью исследования было оценить уровень апоптоза гранулезных клеток у женщин с нарушением репродуктивной функции, имеющих в анамнезе хронические заболевания дыхательной и/или пищеварительной систем воспалительного генеза, а также определить, имеется ли взаимосвязь между изучаемым параметром и репродуктивной дисфункцией в исследуемой группе.

Результаты исследования могут дать представления о глубинных механизмах патогенеза бесплодия, что потенциально может быть использовано для разработки новых методов лечения и таргетной терапии для улучшения репродуктивных результатов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование относится к разнонаправленным когортным исследованиям, дизайн представлен на рисунке. В работе проанализированы образцы гранулезных клеток 60 пациенток, проходивших лечение бесплодия методами ВРТ в Клинике № 1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России в период с 2021 по 2022 г. В исследовании участвовали женщины репродуктивного возраста, имеющие в анамнезе экстрагенитальную патологию воспалительного генеза органов пищеварения или дыхательной системы. Данный вид экстрагенитальной патологии был выбран в связи с высокой степенью распространенности в популяции и ранее проведенными исследованиями, которые указывают на снижение эффективности лечения бесплодия методами ВРТ у лиц данной категории [14].

После анализа медицинской документации для исследования был произведен отбор пациентов по следующим критериям включения: возраст пациенток 20–45 лет; наличие в анамнезе подтвержденного хронического воспалительного заболевания пищеварительной системы (гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, панкреатиты) или воспалительного заболевания дыхательной системы (хроническая патология — хронические бронхиты или частая острая патология (более 4 раз в год) — ОРВИ, грипп, бронхит, ларингит, трахеит, пневмония), для контрольной группы отбирались пациентки без экстрагенитальной патологии в анамнезе; период предшествующего бесплодия не менее года; наличие подписанного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: сочетанная патология дыхательной и пищеварительной системы в

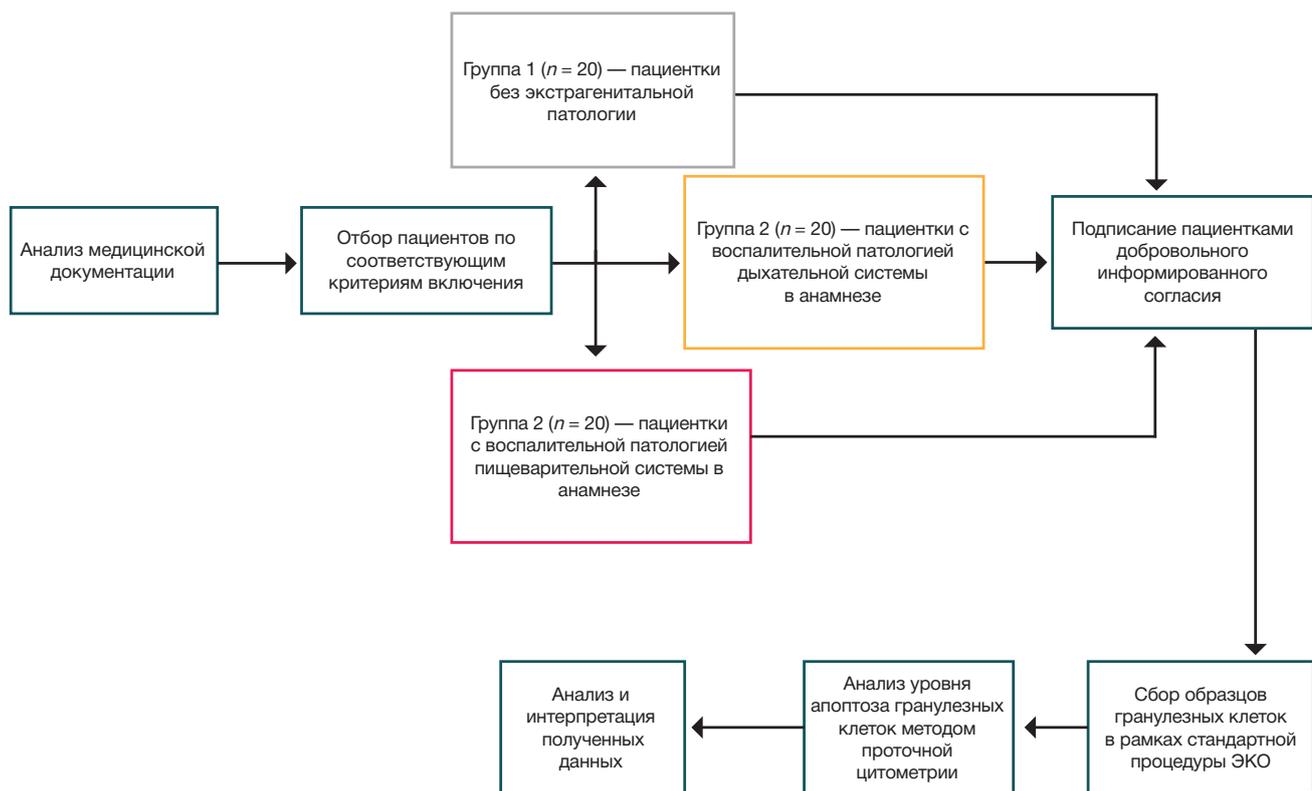


Рис. Дизайн исследования

анамнезе; онкологические заболевания в анамнезе; отказ пациентки от исследования и обработки персональных данных; социально незащищенные группы населения.

Всего для исследования было отобрано 60 пациенток, которых разделили на три группы: группа 1 ( $n = 20$ ) — женщины, не имеющие экстрагенитальную патологию в анамнезе; группа 2 ( $n = 20$ ) — женщины, имеющие воспалительные заболевания дыхательной системы в анамнезе (хроническая патология — хронические бронхиты или частая острая патология (более 4 раз в год) — ОРВИ, грипп, бронхит, ларингит, трахеит, пневмония); группа 3 ( $n = 20$ ) — женщины, имеющие хронические воспалительные заболевания пищеварительной системы в анамнезе (гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, панкреатиты). Количество отобранных пациентов было ограничено техническими возможностями проведения дальнейшего исследования апоптоза в образцах гранулезных клеток.

Возраст женщин варьировал от 21 до 43 лет и в среднем составил  $33,5 \pm 4,7$  года. Период предшествующего бесплодия у обследованных был равен 4–16 годам, в среднем  $7,4 \pm 1,5$  года. Для установления причин бесплодия пациенткам проводили стандартное клинико-лабораторное обследование и собирали подробный анамнез о наличии экстрагенитальной патологии. Стимуляцию овуляции во всех лечебных циклах, а также все последующие процедуры осуществляли в строгом соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями и протоколами [15].

Образцы гранулезных клеток были собраны из фолликулярной жидкости, полученной во время трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов. Клетки помещали в буферный раствор (гепарин 10МЕ/мл, раствор альбумина человека 1%, рекомбинантный инсулин человека 0,01%, гентамицина сульфат 10 мкг/мл) и транспортировали в лабораторию для определения

уровня апоптоза. Время от момента забора образцов до проведения анализа в лаборатории не превышало 3 ч.

Оценку количества клеток с признаками апоптоза проводили с использованием коммерческого набора для проточной цитометрии «Dead Cell Apoptosis Kit with Annexin V FITC and PI» (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc.; США). Суспензию клеток отмывали физиологическим раствором. Отмытые гранулезные клетки подсчитывали, затем ресуспензировали в аннексин-связывающем буфере для получения концентрации  $1 \times 10^6$  клеток в мл, инкубировали 15 мин при комнатной температуре с аннексином V-FITC и йодидом пропидия (PI), согласно инструкции производителя набора. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре Attune® Acoustic Focusing Cytometer (Thermo Fisher Scientific Inc.; США) (не менее 10 тыс. событий). Результаты интерпретировали следующим образом: живые клетки не проявляли флуоресценции (Annexin V-FITC-/PI-), клетки в состоянии раннего апоптоза — Annexin V-FITC+/PI-, клетки в состоянии позднего апоптоза — Annexin V-FITC+/PI+.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.8 («Статтех»; Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы ( $Me$ ), нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Фишера

**Таблица 1.** Показатель живых гранулезных клеток и уровень апоптоза в них в исследуемых группах. <sup>1</sup> — используемый статистический метод: критерий Фишера (F); <sup>2</sup> — используемый статистический метод: критерий Краскела–Уоллиса

| Исследуемая группа   | Показатель живых гранулезных клеток (%) <sup>1</sup>  | Показатель раннего апоптоза гранулезных клеток (%) <sup>1</sup>                               | Показатель позднего апоптоза гранулезных клеток (%) <sup>2</sup>  |
|--|---|---|---|
| Группа 1<br>(женщины, не имеющие экстрагенитальную патологию в анамнезе)                     | 0,2673 ± 0,0151<br>$p_1$ (группа 1 – группа 2) = 0,001<br>$p_2$ (группа 1 – группа 3) = 0,001 | 0,0088 ± 0,0062<br>$p_1$ (группа 1 – группа 2) = 0,033<br>$p_2$ (группа 1 – группа 3) = 0,015 | 0,0028<br>[0,0012–0,0046]<br>$p_1$ (группа 1 – группа 2) < 0,001<br>$p_2$ (группа 1 – группа 3) = 0,008 |
| Группа 2<br>(женщины, имеющие воспалительные заболевания дыхательной системы в анамнезе)     | 0,1946 ± 0,0227<br>$p$ (группа 2 – группа 3) = 0,008  | 0,0650 ± 0,0391<br>$p$ (группа 2 – группа 3) = 0,026  | 0,0300<br>[0,0161–0,0393]<br>$p$ (группа 2 – группа 3) < 0,001  |
| Группа 3<br>(женщины, имеющие воспалительные заболевания пищеварительной системы в анамнезе) | 0,2195 ± 0,0154   | 0,0140 ± 0,0099   | 0,0132<br>[0,0102–0,0206]   |

(при условии равенства дисперсий), критерия Уэлча (при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании уровня апоптоза в гранулезных клетках установлено, что наиболее активно этот процесс протекал в группе женщин, имеющих в анамнезе воспалительную патологию дыхательной системы, менее активно — у женщин, имеющих в анамнезе воспалительные заболевания пищеварительной системы, а наименьший показатель был в группе женщин без патологии в анамнезе (табл. 1).

Для оценки влияния уровня апоптоза гранулезных клеток на процессы оогенеза и оплодотворения у пациенток исследуемых групп было определено количество зрелых ооцитов, полученных в ходе трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов, и количество оплодотворенных яйцеклеток в результате экстракорпорального оплодотворения. Установлено, что наибольшее количество зрелых ооцитов и наилучший результат оплодотворения был у женщин, не имеющих экстрагенитальную патологию в анамнезе, а наименьшее количество зрелых ооцитов и, соответственно, более негативный результат оплодотворения — у женщин, имеющих воспалительные заболевания дыхательной системы в анамнезе (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе проведенного исследования установлено, что экстрагенитальная воспалительная патология

пищеварительной и дыхательной систем в анамнезе пациенток влияет на процесс оогенеза. Это подтверждается тем фактом, что у женщин без вышеуказанных заболеваний количество зрелых ооцитов, полученных в результате пункции фолликулов, составляло  $13,44 \pm 2,60$ , тогда как у женщин, имеющих патологию дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта воспалительного генеза, количество ооцитов было достоверно ниже —  $4,47 \pm 2,00$  ( $p = 0,001$ ) и  $7,10 \pm 1,85$  ( $p = 0,001$ ) соответственно. Известно, что при воспалительных заболеваниях как пищеварительной, так и дыхательной систем происходит динамическое персистирование в крови различных медиаторов воспаления, таких как интерлейкины, факторы некроза опухоли и др. [16, 17]. В литературе имеются сведения, что ряд цитокинов, например И6 и И8, являются негативными регуляторами оогенеза, поскольку их высокий уровень в крови связан с низким качеством яйцеклеток, не способных к оплодотворению [18].

Известно, что процесс созревания женских гамет достаточно сложен и его контролирует ряд механизмов и факторов, в том числе взаимодействие ооцита с соматическими клетками микроокружения. В связи с тем что гранулезные клетки обеспечивают оптимальные условия для оогенеза [6], чрезмерная индукция апоптоза в них может способствовать гибели яйцеклетки или нарушению нормального ее созревания [19]. Увеличение содержания в крови И2, И4, TNF $\alpha$  и др. при воспалительных заболеваниях дыхательной и пищеварительной систем может выступать в качестве индукторов апоптоза, посредством увеличения количества активных форм кислорода и снижением трансмембранного митохондриального потенциала, что может запускать внутренний путь запрограммированной клеточной гибели [20]. С этим может быть связан тот факт, что у женщин, не имеющих экстрагенитальную патологию, процент живых гранулезных клеток был статистически

**Таблица 2.** Результаты лечения пациенток исследуемых групп методами вспомогательных репродуктивных технологий. <sup>1</sup> — используемый статистический метод: критерий Фишера (F); <sup>2</sup> — используемый статистический метод: критерий Краскела–Уоллиса

| Исследуемая группа   | Количество полученных зрелых ооцитов при пункции фолликулов <sup>1</sup>                   | Количество оплодотворенных яйцеклеток <sup>2</sup>  |
|--|--|---|
| Группа 1<br>(женщины, не имеющие экстрагенитальную патологию в анамнезе)                     | 13,44 ± 2,60<br>$p_1$ (группа 1 – группа 2) = 0,001<br>$p_2$ (группа 1 – группа 3) = 0,001 | 11,00<br>[9,00 – 12,00]<br>$p_1$ (группа 1 – группа 2) < 0,001<br>$p_2$ (группа 1 – группа 3) = 0,020 |
| Группа 2<br>(женщины, имеющие воспалительные заболевания дыхательной системы в анамнезе)     | 4,47 ± 2,00<br>$p$ (группа 2 – группа 3) = 0,013   | 3,00<br>[2,50–3,00]<br>$p$ (группа 2 – группа 3) = 0,038  |
| Группа 3<br>(женщины, имеющие воспалительные заболевания пищеварительной системы в анамнезе) | 7,10 ± 1,85  | 5,50<br>[4,00–6,75]   |

значимо выше ( $0,2673 \pm 0,0151\%$ ), а показатель раннего и позднего апоптоза значимо ниже ( $0,0088 \pm 0,0062\%$  и  $0,0028\%$  [ $0,0012-0,0046\%$ ]), чем у пациенток, имеющих хроническую воспалительную патологию пищеварительной системы (количество живых клеток —  $0,2195 \pm 0,0154\%$ , показатель раннего и позднего апоптоза —  $0,0140 \pm 0,0099\%$  и  $0,0132\%$  [ $0,0102-0,0206\%$ ]) и у пациенток с хронической воспалительной патологией дыхательной системы (количество живых клеток —  $0,1946 \pm 0,0227\%$ , показатель раннего и позднего апоптоза —  $0,0650 \pm 0,0391\%$  и  $0,0300\%$  [ $0,0161-0,0393\%$ ]).

Необходимо также отметить, что у женщин, имеющих заболевания дыхательной системы, был самый низкий показатель живых клеток и самый высокий уровень раннего и позднего апоптоза гранулезных клеток, и, соответственно, более негативные результаты оогенеза (малое число зрелых ооцитов) и оплодотворения по сравнению с другими исследуемыми группами. Это, вероятно, можно объяснить тем, что у данной группы пациенток на фоне имеющейся патологии может развиваться гипоксия, которая, в свою очередь, может

служить дополнительным индуктором апоптоза и нарушать процессы оогенеза [21].

## Выводы

Экстрагенитальная патология дыхательной и пищеварительной систем воспалительного генеза ассоциируется с повышением уровня апоптоза в гранулезных клетках, что влияет на процессы оогенеза и негативно сказывается на фертильности у женщин. Экстрагенитальная воспалительная патология дыхательной системы в большей степени влияет на процент апоптоза и жизнеспособность гранулезных клеток. С этим связано ухудшение показателей результативности лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у данной группы пациенток по сравнению с контрольной группой. Результаты исследования могут быть использованы в разработке новых подходов в оптимизации подготовки к экстракорпоральному оплодотворению женщин с хроническими воспалительными заболеваниями дыхательной и пищеварительной систем в анамнезе.

## Литература

- Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021; 21: 449.
- Сандакова Е. А., Осипович О. А., Годовалов А. П., Карпунина Т. И. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гинекологическими и экстрагенитальными воспалительными заболеваниями в анамнезе. *Медицинский альманах*. 2017; 6 (51): 69–72.
- Anjos JGGD, Carvalho NS, Saab KA, Araujo E, Kulak J. Evaluation of the Seroprevalence of Infectious Diseases in 2,445 in vitro Fertilization Cycles. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2021; 43 (3): 216–9.
- Heber MF, Ptak GE. The effects of assisted reproduction technologies on metabolic health and disease. *Biology of Reproduction*. 2021; 104 (4): 734–44.
- King ML. Molecular control of oogenesis: Progress and perspectives. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2017; 28 (2): 97–107.
- Sutton-McDowall ML, Gilchrist RB, Thompson JG. The pivotal role of glucose metabolism in determining oocyte developmental competence. *Reproduction, Fertility and Development*. 2010; 22 (5): 393–9.
- Hsueh AJ, Ortega MV. Oocyte development: The role of gonadotropins. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2015; 33 (4): 196–206.
- Richards JS, Pangas SA. The ovary: Basic biology and clinical implications. *Journal of Clinical Investigation*. 2010; 120 (4): 963–72.
- El-Hayek S, Demeestere I, Clarke HJ, Scott RT. In vitro growth of human follicles: Past, present, and future. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018; 35 (4): 571–88.
- Turathum B, Gao EM, Chian RC. The function of cumulus cells in oocyte growth and maturation and in subsequent ovulation and fertilization. *Cells*. 2021; 2-10 (9): 2292.
- Jagarlamudi K, Adhikari D. Oocyte-somatic cell communication in reproductive health and disease. *Development*. 2010; 137 (18): 2927–34.
- Zheng Y, Ma L, Liu N, Tang X, Guo S, Zhang B, et al. Autophagy and Apoptosis of Porcine Ovarian Granulosa Cells During Follicular Development. *Animals (Basel)*. 2019; 10-9 (12): 1111.
- Sun C, Zhang F, Li X, Liu Y, Li Q, Li J, et al. Apoptosis induced by patulin in mouse primary Leydig cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrial and endoplasmic reticulum stress signaling pathways. *Oncotarget*. 2010; 7 (29): 44992–5005.
- Рогова Л. Н., Липов Д. С., Тихаева К. Ю., Мухина А. В., Корнев А. В., Чурзин Д. А. Влияние сопутствующей экстрагенитальной патологии на успешность процедур вспомогательных репродуктивных технологий у женщин (по данным клиник Волгоградской области). *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023; (1): 92–96.
- Коган И. Ю., Гзгзян А. М., Лесик Е. А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 159 с.
- Fonseca JE, Santos MJ, Canhão H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev*. 2009; 8 (7): 538–42.
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*. 2019; 16; 50 (4): 778–95.
- Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Salgado-Moran G. The role of interleukin-8 in the physiology and pathophysiology of the reproductive system. *Human Reproduction Update*. 2019; 25 (4): 411–28.
- Зенкина В. Г. Значение апоптоза в яичниках при развитии некоторых заболеваний репродуктивной системы. *Фундаментальные исследования*. 2011; 6: 227–30.
- Чечина О. Е., Биктасова А. К., Сазонова Е. В., Жукова О. Б., Прохоренко Т. С., Крат И. В., и др. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009; 2: 67–72.
- Yang Z, Hong W, Zheng K, Feng J, Hu C, Tan J, et al. Chitosan oligosaccharides alleviate H2O2-stimulated granulosa cell damage via HIF-1 $\alpha$  signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 4247042.

## References

- Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021; 21: 449.
- Sandakova EA, Osipovich OA, Godovalov AP, Karpunina TI. Ehffektivnost' vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij u zhenshin s ginekologicheskimi i ehkstragenital'nymi vospalitel'nymi zabolevaniyami v anamneze. *Medicinskij al'manah*. 2017; 6 (51): 69–72. Russian.
- Anjos JGGD, Carvalho NS, Saab KA, Araujo E, Kulak J. Evaluation of the Seroprevalence of Infectious Diseases in 2,445 in vitro Fertilization Cycles. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2021; 43 (3): 216–9.
- Heber MF, Ptak GE. The effects of assisted reproduction technologies on metabolic health and disease. *Biology of Reproduction*. 2021; 104 (4): 734–44.
- King ML. Molecular control of oogenesis: Progress and perspectives. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2017; 28 (2): 97–107.
- Sutton-McDowall ML, Gilchrist RB, Thompson JG. The pivotal role of glucose metabolism in determining oocyte developmental competence. *Reproduction, Fertility and Development*. 2010; 22 (5): 393–9.
- Hsueh AJ, Ortega MV. Oocyte development: The role of gonadotropins. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2015; 33 (4): 196–206.
- Richards JS, Pangas SA. The ovary: Basic biology and clinical implications. *Journal of Clinical Investigation*. 2010; 120 (4): 963–72.
- El-Hayek S, Demeestere I, Clarke HJ, Scott RT. In vitro growth of human follicles: Past, present, and future. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018; 35 (4): 571–88.
- Turathum B, Gao EM, Chian RC. The function of cumulus cells in oocyte growth and maturation and in subsequent ovulation and fertilization. *Cells*. 2021; 2-10 (9): 2292.
- Jagaramudi K, Adhikari D. Oocyte-somatic cell communication in reproductive health and disease. *Development*. 2010; 137 (18): 2927–34.
- Zheng Y, Ma L, Liu N, Tang X, Guo S, Zhang B, et al. Autophagy and Apoptosis of Porcine Ovarian Granulosa Cells During Follicular Development. *Animals (Basel)*. 2019; 10-9 (12): 1111.
- Sun C, Zhang F, Li X, Liu Y, Li Q, Li J, et al. Apoptosis induced by patulin in mouse primary Leydig cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrial and endoplasmic reticulum stress signaling pathways. *Oncotarget*. 2010; 7 (29): 44992–5005.
- Rogova LN, Lipov DS, Tihaeva KJu, Muhina AV, Kornev AV, Churzin DA. Vliyanie sopushtvuyushhej ehkstragenital'noj patologii na uspehnost' procedur vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij u zhenshin (po dannym klinik Volgogradskoj oblasti). *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2023; (1): 92–96. Russian.
- Kogan IYu, Gzgzyan AM, Lesik EA. Protokoly stimulyatsii yaichnikov v ciklah EhKO: rukovodstvo dlya vrachej. M.: GEHOTAR-Media, 2020; 159 s. Russian.
- Fonseca JE, Santos MJ, Canhão H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev*. 2009; 8 (7): 538–42.
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*. 2019; 16; 50 (4): 778–95.
- Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Salgado-Moran G. The role of interleukin-8 in the physiology and pathophysiology of the reproductive system. *Human Reproduction Update*. 2019; 25 (4): 411–28.
- Zenkina VG. Znachenie apoptoza v yaichnikah pri razvitii nekotoryh zabolevanij reproduktivnoj sistemy. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 6: 227–30. Russian.
- Chechina OE, Biktasova AK, Sazonova EV, Zhukova OB, Proxorenko TS, Krat IV, i dr. Rol' citokinov v redoks-zavisimoy regulyatsii apoptoza. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2009; 2: 67–72. Russian.
- Yang Z, Hong W, Zheng K, Feng J, Hu C, Tan J, et al. Chitosan oligosaccharides alleviate H2O2-stimulated granulosa cell damage via HIF-1 $\alpha$  signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 4247042.