

УДК 618.11-008.64

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-78-89

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ, УРОВНЕЙ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 И ЕЕ ИНГИБИТОРА-1 У ПАЦИЕНТОК С ПОЛИКИСТОЗНЫМИ ЯИЧНИКАМИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

О.А. Маринова, Л.И. Трубникова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Применение вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) является эффективным способом реализации репродуктивной функции с мировыми показателями частоты наступления беременности 25–30 %.

Цель исследования. Установить взаимосвязь уровней матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и ее ингибитора-1 (ТИМП-1) с особенностями морфологии фолликулярной жидкости у пациенток с СПЯ в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. Обследованы 26 пациенток с СПЯ в возрасте от 24 до 40 лет с первичным и вторичным бесплодием длительностью от 1 года до 10 лет. Провели сравнительный анализ групп пациенток в зависимости от наличия (n=12) или отсутствия (n=14) сопутствующей патологии – гиперплазии эндометрия в анамнезе. Для анализа использовали клиничко-анамнестические, инструментальные и лабораторные методы. Содержание ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости определяли методом количественного твердофазного ИФА; морфологию фолликулярной жидкости исследовали методом клиновидной дегидратации. Полученную информацию подвергли статистическому анализу с использованием Statistica 10.0.

Результаты. Уровень ТИМП-1 у пациенток с СПЯ составил $2550 \pm 57,8$ нг/мл, у пациенток с СПЯ в сочетании с гиперплазией эндометрия – $2694,4 \pm 87,8$ нг/мл ($p < 0,01$). При этом средний уровень ММП-1 был низким – $1,5 \pm 0,1$ нг/мл. У пациенток с СПЯ в фолликулярной жидкости выявлен 3-й (реактивный) тип фаций и маркеры, указывающие на нарушение кровоснабжения; у пациенток с СПЯ и гиперплазией эндометрия – 4-й (хаотичный) тип фаций и маркеры, свидетельствующие о нарушении эластичности, склерозировании сосудов, ангиоспазме. Установлено, что чем выше уровень ТИМП-1, тем больше маркеров, указывающих на деструктивные изменения в сосудах яичниковой ткани ($r=0,7$) и тем меньше шансов на наступление беременности в программах ВРТ.

Выводы. У пациенток с СПЯ старше 32 лет и длительностью бесплодия свыше 4 лет, имеющих в анамнезе гиперплазию эндометрия и оперативные вмешательства (тубэктомии по поводу сактогидросальпинкса), достоверно ($p < 0,05$) увеличивается уровень ТИМП-1 (2694 нг/мл и выше) в фолликулярной жидкости и выявляются маркеры, указывающие на деструктивные изменения (склерозирование сосудов, ангиоспазм и эндотелиальная дисфункция), что снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ.

Ключевые слова: бесплодие, синдром поликистозных яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1), тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), клиновидная дегидратация, фация.

Введение. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – наиболее частое заболевание репродуктивного возраста, обусловленное как наследственными факторами, так и воздействиями внешней среды. Ведущими признаками СПЯ являются гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и

поликистозное строение яичников [1]. В общей популяции распространенность СПЯ среди женщин варьирует от 8 % до 13 %. У пациенток с нарушением менструального цикла частота встречаемости синдрома составляет от 17,4 % до 46,6 %, при гирсутизме и других клинических проявлениях гиперандрогении –

от 72,1 % до 82 %, при ановуляторном бесплодии – от 55 % до 91 % [1].

Несмотря на многочисленные исследования до настоящего времени не удалось сформировать единой концепции патогенеза и этиологии СПЯ. В патогенезе заболевания условно можно выделить нарушения в четырех различных отделах нейроэндокринной системы, каждое из которых может претендовать на стартовую роль: нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулин-чувствительных тканей [2]. По клинической картине выделяют 4 фенотипа, по которым можно предположить степень агрессивности течения самого заболевания, а также развитие осложнений данного синдрома: фенотип А: ановуляция + гиперандрогения + поликистозные яичники на УЗИ; фенотип В: ановуляция + гиперандрогения; фенотип С: гиперандрогения + поликистозные яичники на УЗИ; фенотип D: ановуляция + поликистозные яичники на УЗИ [3].

В настоящее время не существует ни одного метода терапии, позволяющего полностью излечить больных с СПЯ. Патологическое лечение, направленное на восстановление репродукции, имеет только временный эффект, после завершения беременности вновь проявляются симптомы СПЯ, т.е. наступает рецидив заболевания [4].

Для восстановления фертильности в настоящее время апробируются две технологии. Первая – стимуляция фолликулогенеза для образования одного или нескольких зрелых фолликулов и овуляции (частота наступления беременности – 50,0–60,0 %) [4]. Вторая – оперативные вмешательства на яичниках, выполненные эндоскопическим доступом, чаще лапароскопический дреллинг яичников (ЛДЯ) (эффективность – 56,0–62,0 %) [4]. Вместе с тем 20–30 % женщин с СПЯ не добиваются успеха при лечении бесплодия, что обусловлено высоким индексом массы тела, бесплодием более 3 лет и возрастом женщин старше 35 лет [3]. Согласно Международным клиническим рекомендациям (2018) хирургический метод лечения является методом второй линии для женщин с СПЯ при анову-

ляторном бесплодии, у которых выявлена кломифенрезистентность и нет других факторов бесплодия. Согласно Российским клиническим рекомендациям (2021) проведение хирургического лечения может быть рекомендовано женщинам с СПЯ при наличии других показаний к хирургическому вмешательству (эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор бесплодия) [2]. Характерно, что у женщин с ЛДЯ при проведении протоколов ВРТ риск тяжелого течения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) был невысокий, в то время как при проведении ВРТ после ЛДЯ отмечено уменьшение количества изъятых ооцитов и жизнеспособных эмбрионов. Следует отметить, что ни один из методов хирургического вмешательства не позволяет избежать образования в малом тазу спаечного процесса, который в дальнейшем осложняет проведение протоколов стимуляции овуляции при использовании ВРТ [3]. Согласно выводам последних исследований, назначение метформина у больных с СПЯ, избыточной массой тела и резистентностью к кломифену является более эффективным методом лечения, чем дреллинг. Кроме того, частота живорождений после проведения ЛДЯ составляет 34,0 %, в других группах (кломифена цитрат, гонадотропины, ингибиторы ароматазы; кломифена цитрат + метформин) – 38,0 % [3]. При отсутствии резистентности первой линией терапии следует считать применение кломифена цитрата. Частота овуляции составляет 80 %, наступление беременности на монотерапии – от 7 % до 13 %, а при комбинации с препаратами ХГЧ увеличивается до 18–21 % [5]. В настоящее время продолжаются дискуссии о выборе оптимального протокола стимуляции суперовуляции у женщин с СПЯ, поскольку при применении протокола с антагонистами гонадотропин-релизинг-гормона (антГн-РГ) создаются более благоприятные условия для формирования пула растущих фолликулов и получения зрелых ооцитов и эмбрионов высокого качества. Однако использование данного протокола повышает риск развития осложнений в виде СГЯ в 1,5 раза. Поэтому в целях безопасного применения репродуктивных технологий широко используются протоколы

стимуляции суперовуляции с использованием анТГн-РГ [6].

Для СПЯ характерно вялотекущее хроническое воспаление, характеризующееся повышением активности маркеров воспаления в крови (цитокинов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов), которые участвуют в аутоиммунных процессах. Женщины с СПЯ имеют повышенную васкуляризацию яичников и чрезмерно активный ангиогенез, как следствие, увеличение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [7]. Кроме того, в плазме крови отмечается увеличение ингибитора активатора плазминогена-1 и при стимуляции яичников происходит нарушение кровотока в микроциркуляторном русле, что свидетельствует о ранних дисфункциональных изменениях эндотелия сосудов [7]. Все эти процессы отражаются на качестве ооцитов у пациенток с СПЯ.

В этой связи представляет интерес исследование уровней матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости (ФЖ). Под контролем системы ММП-1/ТИМП-1 происходит формирование внеклеточного вещества и его разрушение, благодаря чему в яичниках создаются оптимальные условия для быстрорастущих фолликулов и желтых тел, а также для образования атретических тел. В результате ооциты и фолликулоциты созревающих фолликулов получают возможность расти и дифференцироваться. Перестройка коллагена также способствует клеточной миграции [8–16]. Необходимым условием нормального течения физиологических процессов в межклеточном матриксе является поддержание равновесия между активностью ММП и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав межклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию [8–16], обуславливая развитие патологических процессов: воспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, инфекционных и онкологических [8–16]. Показано, что увеличение ММП-1 приводит к развитию процессов воспаления и

деструкции, в то время как фиброз *in vivo* ассоциируется с увеличением уровня ТИМП-1, что подразумевает снижение активности ММП и, следовательно, увеличение накопления экстрацеллюлярного матрикса [13].

Проведенные ранее исследования при ряде гинекологических заболеваний и осложнениях беременности методом морфологической оценки биологических жидкостей показали, что при нарушениях перфузии органов, развитии эндотелиоза, склерозировании сосудов существенно нарушается структурообразование фаций (высушенная капля) и в них появляется большое количество специфических патологических маркеров, указывающих на наличие нарушений в органах и системах [17–22].

Цель исследования. Установить взаимосвязь уровней матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора-1 с особенностями морфологии фолликулярной жидкости у пациенток с поликистозными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. В исследование были включены 26 пациенток с СПЯ, страдающих бесплодием, наблюдавшихся в период 2013–2016 гг. в базовых женских консультациях кафедры акушерства и гинекологии УлГУ и в отделении вспомогательных репродуктивных технологий БУ «Президентский перинатальный центр» Минздрава Чувашии. Обследование пациенток проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи и включало сбор жалоб, анамнеза, данных о перенесенных заболеваниях, оперативных вмешательствах, особенностях менструальной и репродуктивной функций, физикальный осмотр, гинекологическое исследование. С целью оценки функциональной активности яичников проводилось определение гормонального профиля: уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, стероидных, тиреоидных гормонов в крови на 3–5-й день менструального цикла; прогестерона – на 21–22-й день цикла. Состояние матки и маточных труб, органов малого таза исследовалось при УЗ-диагностике (с использованием трансвагиналь-

ого датчика), лапароскопии, гистероскопии; для гистологической оценки эндометрия выполнялась биопсия. Наличие гиперплазии эндометрия подтверждалось результатом гистологического исследования.

Производился выбор протокола стимуляции овуляции, разрабатывался порядок контроля за исходом и конечным результатом ВРТ. Выбор режима лечения и схем стимуляции осуществлялся с учетом анамнеза пациентки, исхода предыдущих попыток ВРТ. У всех 26 пациенток применялся протокол с анТГн-РГ, который вводился по 0,25 мг на 3-й день лечебного цикла и затем ежедневно до начала индукции овуляции. Стандартная доза гонадотропинов составила 75–225 МЕ в зависимости от возраста пациентки и анамнеза болезни. Овуляторная доза человеческого хорионического гонадотропина составляла 10 000 МЕ. Через 36 ч после введения овуляторной дозы человеческого хорионического гонадотропина под контролем ультразвукового исследования проводились трансвагинальная пункция фолликулов и аспирация их содержимого. Тип оплодотворения ЭКО/ИКСИ применялся у 6 (23,1 %) пациенток, ЭКО-технология – у 20 (76,9 %) женщин. Для переноса использовались эмбрионы отличного и хорошего качества (А, АВ). В результате проведения программ ВРТ положительных исходов получено не было. В связи с этим проводился сравнительный анализ групп женщин в зависимости от наличия сопутствующей патологии – гиперпластического процесса эндометрия в анамнезе: 1-я группа (n=12, контрольная) – СПЯ без железистой гиперплазии эндометрия, 2-я группа (n=14, основная) – СПЯ с железистой гиперплазией эндометрия.

Критерии включения: ановуляторное бесплодие (МКБ-10: N97.0): СПЯ (фенотип А, В, С, D), бесплодие первичное и вторичное; возраст женщины от 24 до 40 лет.

Критерии исключения: бесплодие трубно-перитонеальное (МКБ-10: N97.1), маточное (МКБ-10: N97.2), цервикального происхождения (МКБ-10: N97.3), неуточненное (МКБ-10: N97.9), мужское (МКБ-10: N97.4); острые и подострые инфекционные, гинеко-

логические и экстрагенитальные заболевания; доброкачественные опухоли репродуктивной системы; некоррегированные гормональные нарушения; злокачественные опухоли; пороки развития матки (двурогая матка, генитальный инфантилизм, гипоплазия матки); показатель антимюллеровского гормона (АМГ) ниже референсных значений (норма: 0,9–1,3 нг/мл).

При проведении пункции фолликулов забиралась ФЖ путем аспирации ее из нескольких фолликулов. Содержание ММП-1 и ТИМП-1 определялось методами количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» (ИФА: ELISA (enzyme linked immunoadsorbent assay) – метод определения с помощью иммуносорбентов, связанных с ферментами); использовались тест-системы фирмы RsD Systems (США). Иммуноферментный анализ выполнялся на автоматическом планшетном фотометре Thermo Scientific Multiskan FC (USA, 2012) в лаборатории ИМЭиФК УлГУ. Концентрация ММП-1 устанавливалась с помощью наборов Matrix metalloproteinase-1 (набор HumanMMP-1 Quantikine ELISA Kit, R&D System, USA), уровень ТИМП-1 – наборов eBioscience (набор Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit, USA, 2012). Морфология фолликулярной жидкости исследовалась методом клиновидной дегидратации, разработанным академиком РАН, проф. В.Н. Шабалиным и проф. С.Н. Шатохиной (1991) [19–23]. Медицинская технология разрешена для применения в клинической практике Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (разрешение ФС № 2009/155 от 15.06.2009). Анализ ФЖ проводился в исходной (свежевзятой) и суточной фазах. Микроскопия структур фазий ФЖ изучалась с помощью стереомикроскопа MZ-12 фирмы Leica (Германия), оснащенного видеокамерой Pixera, с использованием программы «Морфотест». При получении фотоснимков использовались увеличения $\times 80$ и $\times 400$. Оценка фазий ФЖ проводилась в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ № 96/165 «Формирование кристаллических структур биологических жидкостей при различных видах патоло-

гии» [18–22]. Электронная база фотографий фаций ФЖ составила 208 снимков.

Образованная в ходе исследования база данных размещалась в программе Microsoft Excel 2019 для Windows 10. Полученная информация подвергалась статистическому анализу с помощью прикладной программы Statistica 10.0. В начале анализа данных формировались вариационные ряды по абсолютным числам, вычислялись средние величины (M) и средняя арифметическая (m), достоверность различий проверялась с помощью критерия Стьюдента (t). Связь явлений, одно из которых входит в число причин, воздействующих на эти явления, выражалась с помощью корреляции (r). Влияние качественного признака на исход определялось с помощью отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение. Группы пациенток в зависимости от возраста не различались: средний возраст пациенток с СПЯ составил $30,3 \pm 1,0$ года, а пациенток с СПЯ в сочетании с гиперплазией эндометрия – $32,4 \pm 1,1$ года ($p > 0,05$). Большая часть пациенток проживали в городе – 18 (69,2 %) чел., имели высшее образование – 17 (65,4 %) чел., половина по социальному статусу относились к служащим – 13 (50,0 %) чел. В первом браке состояло 20 (76,9 %) женщин.

Достоверных различий между группами по количеству экстрагенитальных заболеваний выявлено не было ($p > 0,05$), в целом на 1 пациентку приходилось 2,0 заболевания. В анамнезе имелись заболевания сердечно-сосудистой системы – у 8 (30,8 %) чел., органов пищеварения – у 13 (50,0 %), ожирение – у 7 (26,9 %). Различий между группами по количеству гинекологической патологии также не установлено ($p > 0,05$), однако число заболеваний на одну пациентку с СПЯ в сочетании с гиперплазией эндометрия составило 6,1, а без гиперплазии – 3,2. При проведении сравнительного анализа выявлены различия, указывающие на более выраженные поражения репродуктивных органов у пациенток основной группы, у которых СПЯ сочетался с гиперплазией эндометрия (ОШ: 14,3; 95 % ДИ [7,9–25,6]), гидросальпинксом (ОШ: 8,2; 95 % ДИ [0,8–82,6]),

аденомиозом (ОШ: 14,3; 95 % ДИ [7,9–25,6]). Различий между группами в количестве перенесенных ИППП не наблюдалось ($p > 0,05$; 1,0 заболевания на 1 пациентку).

Число гинекологических операций в основной группе составило 2,2 на 1 пациентку, в контрольной группе – 1,3 ($p > 0,05$). Пациентки с гиперплазией имели в анамнезе тубэктомии по поводу гидросальпинксов ($\chi^2 = 6,7$, $p = 0,01$; $F = 0,02$, $p < 0,05$; $r = -0,5$). При этом у 8 (30,8 %) женщин проведена декапсуляция яичников (в 24–30 лет), у 13 (50 %) пациенток выполнены операции на яичниках по типу резекции (в 24–32 года).

Средний возраст менархе составил 13 ± 1 год без значимых различий между группами ($p > 0,05$). У всех пациенток отмечались нарушения менструального цикла: в 18 (69,2 %) случаях – нерегулярные менструации, в 13 (50,0 %) – меноррагия, в 9 (34,6 %) – дисменорея. Возраст начала половой жизни составил 18 ± 2 года ($p > 0,05$).

Первичное бесплодие диагностировано у 11 (42,3 %) пациенток, вторичное – у 15 (57,7 %). У большинства пациенток первой группы (8 (66,7 %) чел.) длительность бесплодия составляла до 4 лет, у большинства пациенток второй группы (8 (57,1 %) чел.) – свыше 4 лет.

У 8 (53,3 %) пациенток 1-й группы в анамнезе было 11 беременностей (1,4 на 1 пациентку), причем у 3 (37,5 %) женщин – после проведения программы ЭКО. Из 5 (62,5 %) пациенток после проведенной стимуляции суперовуляции кломифена цитратом с последующей внутриматочной инсеминацией спермой мужа у 2 женщин наступили эктопические беременности, у 3 – произошли самопроизвольные выкидыши на ранних сроках. Три пациентки прервали беременность путем медицинского аборта.

У 7 (46,7 %) пациенток 2-й группы было 13 беременностей (1,9 на 1 пациентку), причем роды произошли в 1 (14,3 %) случае (после ЭКО). У остальных 6 (85,7 %) женщин после проведения нескольких курсов стимуляции кломифена цитратом с последующей внутриматочной инсеминацией спермой мужа в шести случаях произошли самопроизвольные выкидыши на ранних сроках, в четырех –

эктопические беременности и в двух – прерывание беременности путем медицинского аборта.

При динамическом наблюдении на фоне коррекции гиперандрогении препаратами оральных контрацептивов (Логест, Жанин, Диане-35, Медиана) и синтетических прогестинов (дюфастон) контролировалось содержание гормонов. У пациенток 2-й группы по сравнению с пациентками 1-й группы был выше показатель ФСГ ($8,3 \pm 0,2$ и $6,3 \pm 0,7$ мМ/мл соответственно, $p < 0,05$). В 2 (7,7 %) случаях в крови выявлен повышенный гомоцистеин и Д-димер.

У пациенток с СПЯ в 100 % случаев с учетом анамнеза и предыдущих попыток ЭКО применились протоколы с анГн-РГ: в основном (76,9 %) – программа ЭКО, у 6 (23,1 %) женщин проводилось ЭКО/ИКСИ. В результате у пациенток 1-й группы количество ооцитов составило 11,0 (6,0; 12,0), эмбрионов – 3,0 (2,0; 4,0), эмбрионов хорошего качества – 2,0 (2,0; 3,0). У пациенток 2-й группы – 7,0 (6,0; 12,0), 3,0 (1,0; 3,0) и 1,0 (0,0; 1,0) соответственно. Таким образом, отмечено снижение качественно-количественных характеристик эмбрионов у пациенток 2-й группы. В ходе проведения программы ЭКО у 3 пациенток (11,5 %) 1-й группы развился СГЯ легкой степени тяжести.

В результате проведения программ ВРТ удачных исходов не было.

Для определения возможной причины неудачных исходов проведено изучение структурообразования ФЖ и содержания в ней ММП-1 и ТИМП-1, полученных одновременно с пункцией фолликулов и забором яйцеклеток.

ТИМП-1 играет в данной системе факторную роль, подавляя активность ММП-1 по механизму отрицательной обратной связи. Установлено, что увеличение ММП-1 на 1 ед. изм. приводит к уменьшению ТИМП-1 в среднем на 10,4 ед. изм. (для ТИМП-1 95 % ДИ [1558,9–3125,9]) [23].

Среднее значение ММП-1 в ФЖ составляет $4,9 \pm 1,0$ нг/мл. Величина его зависит от возраста, формы и длительности бесплодия. С увеличением возраста уровень ММП-1 снижается, составляя $2,5 \pm 1,6$ нг/мл у женщин после

30 лет ($t=2,1$; $p < 0,01$) [23]. Однако при длительном бесплодии установлена четкая тенденция к повышению ММП-1 ($r=0,3$): менее 4 лет – $2,8 \pm 0,5$ нг/мл, свыше 4 лет – $6,9 \pm 2,3$ нг/мл ($t=2,3$; $p < 0,05$) [23]. В нашем исследовании уровень ММП-1 у пациенток с СПЯ был низким и составил $1,5 \pm 0,1$ нг/мл. Снижение показателя связано с наличием хронической ановуляции, патогенетически обусловленной гиперэстрогемией, которая подавляет экспрессию металлопротеиназ [8–16].

Средний уровень ТИМП-1 в ФЖ составляет $2464,2 \pm 64,3$ нг/мл. Показано, что значение показателя повышается с возрастом (25–30 лет – $2137,5 \pm 139,7$ нг/мл; 31–36 лет – $2435,0 \pm 125,7$ нг/мл, $p < 0,05$) и с длительностью бесплодия (менее 4 лет – $2276,8 \pm 70,7$ нг/мл; свыше 4 лет – $2611,5 \pm 126,7$ нг/мл, $p < 0,05$) [23].

В нашем исследовании уровень ТИМП-1 у пациенток с СПЯ составил $2550 \pm 57,8$ нг/мл, у пациенток СПЯ в сочетании с гиперплазией эндометрия в анамнезе – $2694,4 \pm 87,8$ нг/мл ($p < 0,01$). Чрезвычайное значение для функционирования яичников имеет морфоструктура гонад. При высоких уровнях ТИМП-1 в ФЖ (2694 нг/мл и выше) у пациенток с гиперплазией эндометрия происходит склерозирование стромы яичников, нарушение фолликулогенеза, что, безусловно, влияет на исход лечения бесплодия.

Таким образом, у пациенток с СПЯ имеется дисбаланс в работе ферментной системы, поскольку хроническая ановуляция и существующая гиперэстрогемия обуславливают низкие уровни ММП-1, в связи с чем уровни ТИМП-1 начинают повышаться раньше.

При исследовании ФЖ методом клиновидной дегидратации у пациенток с СПЯ был установлен реактивный (третий) тип структурообразования фаций, у пациенток с СПЯ и гиперплазией эндометрия – хаотичный (четвертый) тип фаций (рис. 1), что подтверждает деструктивные процессы в репродуктивных органах. У пациенток с синдромом поликистозных яичников обнаружены выраженные ишемическо-гипоксические нарушения в фолликулах (жгутовые и блоковидные трещины) и застойные процессы (24,5 %, трехлучевые трещины в промежуточной зоне). В половине

фаций (50,0 %) выявлены маркеры, указывающие на напряжение компенсаторных механизмов гомеостаза (трещины «закрутка»). При прогрессировании патологического процесса и развитии гиперплазии эндометрия появляются маркеры, указывающие на эндотелиальную дисфункцию (дуговые трещины в фациях 4-го типа), ангиоспазм (гребешковые тре-

щины) и склерозирование сосудов (53,9 %, листовидные структуры в фациях хаотичного типа). Установлено, что выраженность патологических изменений в репродуктивных органах, наличие в ФЖ патологических маркеров имеют корреляционную зависимость ($r=0,7$) от высоких показателей ТИМП-1 в фолликулярной жидкости.

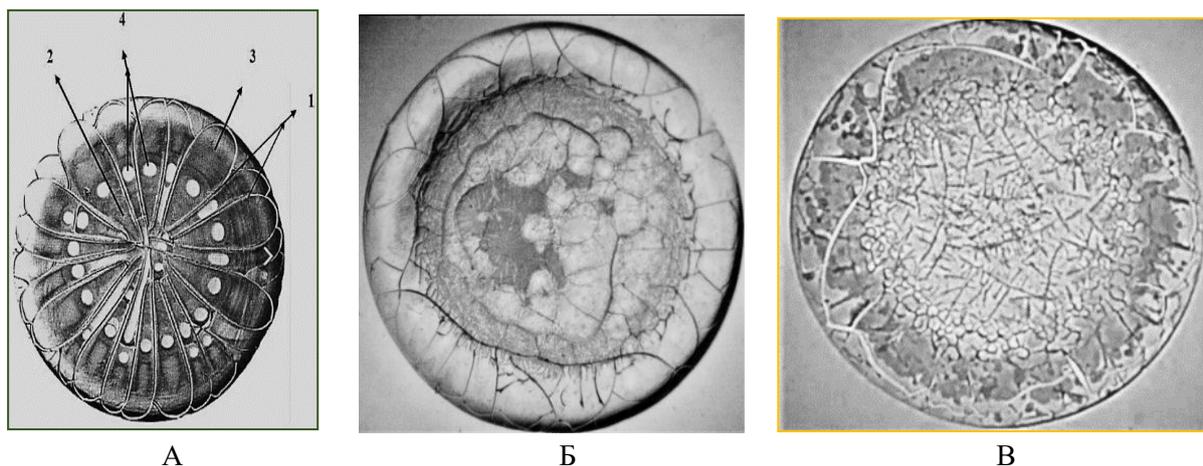


Рис. 1. Типы фаций пациенток с синдромом поликистозных яичников, полученных в ходе исследования методом клиновидной дегидратации, ув. $\times 80$: А – нормотип (1-й тип); Б – реактивный (3-й тип); В – хаотичный (4-й тип)

Fig. 1. Facies of patients with polycystic ovary syndrome obtained during the study by wedge-shaped dehydration, $\times 80$ magnification. А – normotype (type 1); Б – reactive (type 3); В – chaotic (type 4)

Таким образом, ни в одном случае комплексная подготовка и использование современных методов ВРТ при бесплодии, связанном с СПЯ, не привели к позитивным результатам – наступлению маточной беременности и завершению ее рождением живого доношенного ребенка. Изучение содержания металлопротеиназ в ФЖ и ее структуропостроения подтвердило, что после хронической ановуляции, свойственной СПЯ, происходящие в яичнике сложные эндокринно-обменные нарушения, гиперпластические процессы в эндометрии, а также системные изменения в организме снижают фертильность [24, 25]. Применяемые в клинической гинекологии методы обследования бесплодных женщин не позволяют выявить глубокие деструктивные изменения в яичниках. Определение в ФЖ, взятой в процессе ВРТ одновременно с забором яйце-

клеток, содержания ММП-1 и ТИМП-1 позволяет выявить остаточные явления перенесенных воспалительных заболеваний, развитие спаечных изменений. Высокий ТИМП-1 указывает на склерозирование ткани гонад, изменение эластичности сосудов, развитие эндотелиоза и, соответственно, снижение перфузии яичников. Изменение уровней металлопротеиназ находит отражение в структуропостроении ФЖ. Четвертый тип фации указывает на дезорганизацию обменных процессов, наличие в фации патологических маркеров (трехлучевые трещины в промежуточной зоне, гребешковые структуры) – на значительные нарушения микроциркуляции, а листовидные структуры в краевой зоне подтверждают предположение о склерозировании сосудистой стенки яичников (высокие уровни ТИМП-1 – 2694 нг/мл и выше), приводящем к уменьше-

нию фолликулярного запаса и, следовательно, резкому снижению фертильности.

Заключение. У пациенток с СПЯ старше 32 лет с длительностью бесплодия свыше 4 лет, имеющих в анамнезе гиперплазию эндометрия и оперативные вмешательства (тубэктомии по поводу гидросальпинкса), до-

стоверно увеличивается уровень ТИМП-1 (2694 нг/мл и выше) в фолликулярной жидкости и выявляются маркеры, указывающие на деструктивные изменения (склерозирование сосудов, ангиоспазм и эндотелиальная дисфункция), что снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Трубникова Л.И., Маринова О.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Маринова О.А.

Статистическая обработка данных: Маринова О.А.

Анализ и интерпретация данных: Маринова О.А.

Написание и редактирование текста: Трубникова Л.И., Маринова О.А.

Литература

1. *Радзинский В.Е.* Синдром поликистозных яичников. В кн.: Очерки эндокринной гинекологии. 2-е изд. Москва: Редакция журнала StatusPraesens; 2023: 206–208.
2. Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации. 2021. URL: http://disuria.ru/_ld/11/1129_kr21E28p2MZ.pdf (дата обращения: 24.06.2023).
3. *Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Аракелян А.С.* Хирургические аспекты лечения синдрома поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2020; 26 (5): 65–71. DOI: <https://doi.org/10.17116/gerpro20202605165>.
4. *Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н.* Синдром поликистозных яичников: патогенез и лечение бесплодия. В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. Москва: Медицинское информационное агентство; 2005: 413–426.
5. *Андреева Е.Н., Веснина А.Ф.* Особенности использования вспомогательных репродуктивных технологий при синдроме поликистозных яичников. Трудный пациент. 2005; 3 (9): 5–11.
6. *Даниелян Р.М., Гзгзян А.М.* Лечение бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников методами вспомогательных репродуктивных технологий. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (5): 37–45. DOI: 10.17816/JOWD66537-45.
7. *Перфилова В.Н., Музыка Е.А., Кустова М.В., Тихаева К.Ю.* Роль пролиферативных, про- и противовоспалительных факторов эндотелия в регуляции созревания ооцитов при лечении бесплодия. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 5–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.154>.
8. *Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю.* Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019; 2: 3–16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
9. *Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С.* Исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови онкологических больных. Лабораторная служба. 2013; 1: 25–38.
10. *Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Терешкина И.В., Лактионов К.П.* Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении рака яичников (обзор). Молекулярная медицина. 2013; 6: 11–20.
11. *Розова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А.* Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011; XVIII (2): 86–89.
12. *Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М.* Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия (обзор литературы). Журнал акушерства и женских болезней. 2012; LXI (1): 113–125.

13. *Тепляков А.Т., Андриянова А.В., Пушникова Е.Ю., Сулова Т.Е., Никонова Е.С., Конаков С.Н., Родионова О.А., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В.* Тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ (ТИМП-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2014; 29 (2): 28–34.
14. *He T., Wang J., Wang X.L., Deng W.S., Sun P.* Association between the Matrix Metalloproteinase-9 rs3918242 Polymorphism and Ischemic Stroke Susceptibility: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26 (5): 1136–43. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.036.
15. *Lewinski A., Brona A., Lewandowski K.C., Jedrzejuk D., Bohdanowicz-Pawlak A., Skowronska-Jozwiak E., Bienkiewicz M., Milewicz A.* Effects of radioiodine administration on serum concentrations of matrix metalloproteinases, adiponectin and thrombospondin-1. *Thyroid Res.* 2013; 6 (1): 9.
16. *Bieniaś B., Sikora P.* Selected Metal Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases as Potential Biomarkers for Tubulointerstitial Fibrosis in Children with Unilateral Hydronephrosis. *Dis Markers.* 2020; 2020: 9520309. DOI: 10.1155/2020/9520309.
17. *Краевой С.А., Колтовой Н.А.* Диагностика по капле крови. Кристаллизация биожидкостей. Книга 1. Метод открытой капли (угловая дегидратация). Москва: МИС-РТ; 2013. 161.
18. *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* Функциональная морфология неклоточных тканей человека. Москва: РАН; 2019. 360.
19. *Шатохина С.Н.* Функциональная морфология биологических жидкостей – новое направление в клинической лабораторной диагностике. *Альманах клинической медицины.* 2008; 18: 50–56.
20. *Шатохина С.Н., Шабалин В.Н.* Атлас структур неклоточных тканей человека в норме и патологии: в 3 томах. Т. 1: Морфологические структуры мочи. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2011. 240.
21. *Шатохина С.Н., Шабалин В.Н.* Атлас структур неклоточных тканей человека в норме и патологии: в 3 томах. Т. 2: Морфологические структуры сыворотки крови. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2013. 240.
22. *Захарова Г.Л., Шабалин В.В., Янов Ю.К., Тыркова Е.В., Клячко Л.Л., Шабалина О.Н.* Патент № 2005110264/15/03.30.2005; 2005.
23. *Маринова О.А., Трубникова Л.И., Албутова М.Л.* Прогностическое значение определения матричной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора в фолликулярной жидкости у пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология.* 2021; 23 (6): 542–547.
24. Клинические рекомендации «Гиперплазия эндометрия». 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1 (дата обращения: 24.06.2023).
25. *Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И.* Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор). *Проблемы репродукции.* 2018; 24 (5): 53–57.

Поступила в редакцию 21.12.2023; принята 24.03.2024.

Авторский коллектив

Маринова Ольга Анатольевна – старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mari5604@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8881>.

Трубникова Лариса Игнатьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kafaig@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0720-0369>.

Образец цитирования

Маринова О.А., Трубникова Л.И. Особенности морфологии фолликулярной жидкости, уровней матричной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора-1 у пациенток с поликистозными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 2: 78–89. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-78-89.

CHARACTERISTICS OF FOLLICULAR FLUID MORPHOLOGY AND LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1 AND ITS INHIBITOR-1 IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIES IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

O.A. Marinova, L.I. Trubnikova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) is an effective way to realize reproductive function with a global pregnancy rate of 25–30 %.

The purpose of the study is to establish the correlation between the levels of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and its inhibitor-1 (TIMP-1) with follicular fluid morphology in PCOS patients undergoing assisted reproductive technology.

Materials and Methods. The authors examined 26 PCOS patients aged 24–40. All patients were diagnosed with primary and secondary infertility lasting from 1 to 10 years. A comparative analysis of patients was carried out depending on the presence (n=12) or absence (n=14) of concomitant pathology, a history of endometrial hyperplasia. Clinical, anamnestic, instrumental and laboratory methods were used for analysis. Concentrations of MMP-1 and TIMP-1 in follicular fluid was determined by quantitative solid-phase ELISA. Follicular fluid morphology was studied according to wedge-shaped dehydration method. Statistica 10.0 was used for statistical data processing.

Results. TIMP-1 level in PCOS patients was 2550 ± 57.8 ng/ml, in PCOS patients with endometrial hyperplasia – 2694.4 ± 87.8 ng/ml ($p < 0.01$). At the same time, the average MMP-1 level was low – 1.5 ± 0.1 ng/ml. In PCOS patients, the 3rd (reactive) type of facies and markers indicating impaired blood supply were detected in the follicular fluid. In PCOS patients with endometrial hyperplasia, the 4th (chaotic) type of facies and markers indicating impaired elasticity, vascular sclerosis, and vasospasm was observed. It was found that the higher the TIMP-1 level, the more markers indicating destructive changes in the vessels of ovarian tissue ($r=0.7$) and the lower the chances of getting pregnant in assisted reproductive technology programs.

Conclusions. In PCOS patients over 32 years of age, infertility duration of more than 4 years, having endometrial hyperplasia and surgical interventions in the past medical history (tubectomies for sactohydrosalpinx), TIMP-1 level significantly ($p < 0.05$) increases (≥ 2694 ng/ml) in the follicular fluid. Moreover, markers indicating destructive changes (vascular sclerosis, vasospasm and endothelial dysfunction) are identified. Thus, the chances of getting pregnant in assisted reproductive technology programs become lower.

Key words: infertility, polycystic ovary syndrome, assisted reproductive technologies, matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), wedge-shaped dehydration, facies.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Trubnikova L.I., Marinova O.A.

Literature search, participation in research, data processing: Marinova O.A.

Statistical data processing: Marinova O.A.

Data analysis and interpretation: Marinova O.A.

Text writing and editing: Trubnikova L.I., Marinova O.A.

References

1. Radzinskiy V.E. Sindrom polikistoznykh yaichnikov [Polycystic ovary syndrome]. V kn.: *Ocherki endokrinnoy ginekologii* [Essays on endocrine gynecology]. 2-e izd. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraensis; 2023: 206–208 (in Russian).
2. *Sindrom polikistoznykh yaichnikov. Klinicheskie rekomendatsii* [Polycystic ovary syndrome. Clinical guidelines]. 2021. Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1129_kr21E28p2MZ.pdf (accessed: June 24, 2023) (in Russian).

3. Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V., Arakelyan A.S. Khirurgicheskie aspekty lecheniya sindroma polikistoznykh yaichnikov [Surgical aspects of treating polycystic ovary syndrome]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2020; 26 (5): 65–71. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20202605165> (in Russian).
4. Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuz'michev L.N. Sindrom polikistoznykh yaichnikov: patogenez i lechenie besplodiya [Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and infertility treatment]. V kn.: *Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii* [Treatment of female and male infertility. Assisted reproductive technologies]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005: 413–426 (in Russian).
5. Andreeva E.N., Vesnina A.F. Osobennosti ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy pri sindrome polikistoznykh yaichnikov [Characteristics of assisted reproductive technologies in polycystic ovary syndrome]. *Trudnyy patsient*. 2005; 3 (9): 5–11 (in Russian).
6. Danielyan R.M., Gzgyan A.M. Lechenie besplodiya u zhenshchin s sindromom polikistoznykh yaichnikov metodami vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome using assisted reproductive technologies]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2017; 66 (5): 37–45. DOI: 10.17816/JOWD66537-45 (in Russian).
7. Perfilova V.N., Muzyko E.A., Kustova M.V., Tikhayeva K.Yu. Rol' proliferativnykh, pro- i protivovospalitel'nykh faktorov endoteliya v regulyatsii sozrevaniya ootsitov pri lechenii besplodiya [The role of proliferative, pro- and anti-inflammatory endothelial factors in the regulation of oocyte maturation in the treatment of infertility]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023; 8: 5–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.154> (in Russian).
8. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matriksnyye metalloproteinazy i ikh inhibitory [Matrix metalloproteinases and their inhibitors]. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019; 2: 3–16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040 (in Russian).
9. Kushlinskiy N.E., Gershteyn E.S. Issledovanie matriksnykh metalloproteinaz i ikh tkanevykh inhibitorov v opukholyakh i perifericheskoy krovi onkologicheskikh bol'nykh [Study of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in tumors and peripheral blood of cancer patients]. *Laboratornaya sluzhba*. 2013; 1: 25–38 (in Russian).
10. Gershteyn E.S., Kushlinskiy D.N., Adamyan L.V., Tereshkina I.V., Laktionov K.P. Matriksnyye metalloproteinazy i ikh tkanevykh inhibitory v klinicheskom techenii raka yaichnikov (obzor) [Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the clinical course of ovarian cancer (review)]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013; 6: 11–20 (in Russian).
11. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matriksnyye metalloproteinazy, ikh rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh protsessakh (obzor) [Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; KhVIII (2): 86–89 (in Russian).
12. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matriksnyye metalloproteinazy i inhibitory: klassifikatsiya, mekhanizm deystviya (obzor literatury) [Matrix metalloproteinases and inhibitors: Classification, mechanism of action (literature review)]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012; LXI (1): 113–125 (in Russian).
13. Teplyakov A.T., Andriyanova A.V., Pushnikova E.Yu., Suslova T.E., Nikonova E.S., Konakov S.N., Rodionova O.A., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V. Tkanevoy inhibitor matriksnykh metalloproteinaz (TIMP-1) kak nezavisimyy marker ishemicheskogo remodelirovaniya miokarda pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) as an independent marker of ischemic myocardial remodeling in chronic heart failure]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2014; 29 (2): 28–34 (in Russian).
14. He T., Wang J., Wang X.L., Deng W.S., Sun P. Association between the Matrix Metalloproteinase-9 rs3918242 Polymorphism and Ischemic Stroke Susceptibility: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26 (5): 1136–43. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.036.
15. Lewinski A., Brona A., Lewandowski K.C., Jedrzejuk D., Bohdanowicz-Pawlak A., Skowronska-Jozwiak E., Bienkiewicz M., Milewicz A. Effects of radioiodine administration on serum concentrations of matrix metalloproteinases, adiponectin and thrombospondin-1. *Thyroid Res*. 2013; 6 (1): 9.
16. Bienias B., Sikora P. Selected Metal Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases as Potential Biomarkers for Tubulointerstitial Fibrosis in Children with Unilateral Hydronephrosis. *Dis Markers*. 2020; 2020: 9520309. DOI: 10.1155/2020/9520309.

17. Kraevoy S.A., Koltovoy N.A. *Diagnostika po kaple krovi. Kristallizatsiya biozhidkostey. Kniga 1. Metod otkrytoy kapli (uglovaya dehidratsiya)* [A drop of blood diagnostics. Crystallization of biofluids. Book 1. Open drop method (angular dehydration)]. Moscow: MIS-RT; 2013. 161 (in Russian).
18. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. *Funktional'naya morfologiya nekletochnykh tkaney cheloveka* [Functional morphology of human noncellular tissues]. Moscow: RAN; 2019. 360 (in Russian).
19. Shatokhina S.N. Funktsional'naya morfologiya biologicheskikh zhidkostey – novoe napravlenie v klinicheskoy laboratornoy diagnostike [Functional morphology of biological fluids as a new direction in clinical laboratory diagnostics]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2008; 18: 50–56 (in Russian).
20. Shatokhina S.N., Shabalin V.N. *Atlas struktur nekletochnykh tkaney cheloveka v norme i patologii: v 3 tomakh* [Atlas of structures of non-cellular human tissues in normal and pathological conditions: in 3 volumes]. T. 1: Morfologicheskie struktury mocha [Morphological structures of urine]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2011. 240 (in Russian).
21. Shatokhina S.N., Shabalin V.N. *Atlas struktur nekletochnykh tkaney cheloveka v norme i patologii: v 3 tomakh* [Atlas of structures of non-cellular human tissues in normal and pathological conditions: in 3 volumes]. T. 2: Morfologicheskie struktury syvorotki krovi [Morphological structures of blood serum]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2013. 240 (in Russian).
22. Zakharova G.L., Shabalin V.V., Yanov Yu.K., Tyrkova E.V., Klyachko L.L., Shabalina O.N. *Patent № 2005110264/15/03.30.2005* [Patent No. 2005110264/15/03.30.2005]; 2005 (in Russian).
23. Marinova O.A., Trubnikova L.I., Albutova M.L. Prognosticheskoe znachenie opredeleniya matriksnoy metalloproteinazy-1 i ee tkanevogo ingibitora v follikulyarnoy zhidkosti u patsientok v programmakh ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya [Prognostic value of determination of matrix metalloproteinase-1 and its tissue inhibitor in follicular fluid in patients in in vitro fertilization programs]. *Ginekologiya*. 2021; 23 (6): 542–547 (in Russian).
24. *Klinicheskie rekomendatsii «Giperplaziya endometriya»* [Endometrial hyperplasia: Clinical guidelines]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1 (accessed: July 24, 2023) (in Russian).
25. Chistyakova G.N., Grishkina A.A., Remizova I.I. Giperplaziya endometriya: klassifikatsiya, osobennosti patogeneza, diagnostika (obzor) [Endometrial hyperplasia: Classification, pathogenesis, and diagnosis (review)]. *Problemy reproduksii*. 2018; 24 (5): 53–57 (in Russian).

Received December 21, 2023; accepted March 24, 2024.

Information about the authors

Marinova Ol'ga Anatol'evna, Senior Lecturer, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mari5604@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8881>.

Trubnikova Larisa Ignat'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kafaig@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0720-0369>.

For citation

Marinova O.A., Trubnikova L.I. Osobennosti morfologii follikulyarnoy zhidkosti, urovney matriksnoy metalloproteinazy-1 i ee ingibitora-1 u patsientok s polikistoznymi yaichnikami v programmakh vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy [Characteristics of follicular fluid morphology and levels of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor-1 in patients with polycystic ovaries in assisted reproductive technology]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 2: 78–89. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-78-89 (in Russian).