

2. Sevryukov FA, [et al.] Nefroptoz: diagnostika, lechenie, profilaktika (*Nephroptosis: diagnosis, treatment, prevention: textbook*). Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State Medical Academy. 2015:56. (In Russ).
3. Solov'ev AA, [et al.] Nefroptoz u detei (*Nephroptosis in children*). Irkutsk: Irkutsk University. 1997:141. (In Russ).
4. Afanas'ev MB. Ul'trazvukovaya semiotika nekotorykh uroginekologicheskikh zabolevanii (*Ultrasonic semiotics of some urogynecological diseases*). Diss. kand. med. nauk. Moscow. 1995: 127. (In Russ).
5. Mit'kov VV, ed. Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. T. 1 (*Clinical guidelines for ultrasound diagnostics. Vol. 1*). Moscow: Vidar. 1996:336. (In Russ).
6. Nasnikova IY. Znachenie dopplerografii v otsenke narusheniya urodynamic (The significance of Dopplerography in the assessment of urodynamic disorders). Avtoref. diss. kand. med. nauk. Moscow. 1997:24. (In Russ).
7. Kapustin SV, Ouen R, Pimanov SI. Ul'trazvukovoe issledovanie v urologii i nefrologii (*Ultrasound examination in urology and nephrology*). Moscow: MEDpress-inform. 2023:176. (In Russ).
8. Erden A, [et al.] Characterisation of renal masses with colour flow Doppler ultrasonography. Br. J. Urol. 1993;71(6):661-663. (in Engl) doi: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16060.x.
9. Trufanov GE, Ryazanov VV, eds. Prakticheskaya ul'trazvukovaya diagnostika: rukovodstvo dlya vrachei: v 5 t. T. 2. Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevanii organov mochevydelitel'noi sistemy i mužskikh polovykh organov (*Practical ultrasound diagnostics: a guide for doctors: in 5 vols. Vol. 2. Ultrasound diagnosis of diseases of the urinary system and male genital organs*). Moscow: GEOTAR-Media. 2016:224. (In Russ.).
10. Bobrik II, Dugan IV. AnATOMIYA pochek cheloveka pri ul'trazvukovom issledovanii (*The anatomy of human kidneys in ultrasonic study*). Vrachebnoe delo. 1991;(5):73-76. (In Russ.).
11. Demidov VN, Pytel' YA, Amosov AV. Ul'trazvukovaya diagnostika v uronefrologii (*Ultrasound diagnostics in uronephrology*). Moscow: Meditsina. 1989:105. (In Russ).
12. Zubarev AB. Diagnosticheskie ul'trazvuk: rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike (*Diagnostic ultrasound: a guide to ultrasound diagnostics*). Moscow: Real'noe vremya. 1999:175. (In Russ).
13. Ten YV, Metal'nikov AI, Frolkova KR, Ponomareva EV. Innovative method of nephropepy in children. Medical newsletter of Vyatka. 2023;(3):28-32. (In Russ).
14. Pykov MI, ed. Izmereniya v detskoj ul'trazvukovoi diagnostike: spravochnik (*Measurements in pediatric ultrasound diagnostics: handbook*). Moscow: Vidar-Moscow. 2018:961. (In Russ).

УДК 616-092.18 – 618.32
© Коллектив авторов 2024

Э.Ф. Галимова¹, Ю.Ю. Громенко², А.А. Байгильдина³,
Э.М. Муратов¹, К.Ш. Галимов⁴, П.Ф. Литвицкий⁴
**УРОВЕНЬ КОФЕРМЕНТА НАД⁺ В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ
ЖИДКОСТИ КАК ПРЕДИКТОР ЖЕНСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа
²Медицинский Центр «Семья», г. Уфа
³St. Joseph University, Dar es Salaam, Tanzania
⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», г. Москва

Цель. Изучить уровень и редокс-статус никотинамидных коферментов фолликулярной жидкости у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Исследование проведено на базе клиники ВРТ «Семья» г. Уфы. Обследовано 65 пациенток в возрасте от 23 до 50 лет (средний возраст 32,3±3,6 года). Основную группу составили 45 пациенток репродуктивного возраста из бесплодных супружеских пар. В группу сравнения вошли 20 фертильных женщин, обратившихся в ту же клинику для прохождения профилактического осмотра. Для измерения концентрации НАД⁺ в фолликулярной жидкости использовали колориметрический метод (NAD/NADH Cell-Based Assay Kit, Cayman Chemical) на 96-луночном планшетном анализаторе, измеряющем оптическую плотность при длине волны 450 нм. Для анализа использовали 100 мкл супернатанта фолликулярной жидкости. Редокс-потенциал (соотношение НАД/НАДН) определяли с использованием тест-системы SigmaAldrich.

Результаты исследования. При уровне НАД⁺ в интервале, равном 56-76 нмоль/мг белка фолликулярной жидкости, подтверждалась фертильность ооцитов. При концентрации НАД⁺ ниже этого диапазона диагностировали бесплодие. Разработанный способ рекомендуется применять для оценки женской фертильности в практической гинекологии и репродуктологии как эффективный метод прогнозирования развития женского бесплодия неясной этиологии.

Заключение. Предложенный и апробированный во врачебной практике способ обеспечивает повышение точности, специфичности и упрощения диагностики женского бесплодия на основе оценки редокс-потенциала ооцитов посредством определения в них уровня НАД⁺. Данный способ позволяет выявить нарушения окислительно-восстановительных процессов, в том числе сопряженных с различными формами патологии митохондрий, и процессов репарации ДНК, регуляции апоптоза и ранним старением яйцеклеток.

Ключевые слова: женское бесплодие, фолликулярная жидкость, концентрация НАД⁺, редокс-потенциал.

E.F. Galimova, Yu.Yu. Gromenko, A.A. Baigildina,
E.M. Muratov, K.Sh. Galimov, P.F. Litvitsky
**LEVEL OF COENZYME NAD⁺ IN FOLLICULAR
FLUID AS A PREDICTOR OF FEMALE FERTILITY**

The work aims to study the level and redox status of nicotinamide coenzymes in follicular fluid in women of reproductive age in various age categories.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the ART clinic "Family" in Ufa. 65 patients aged 23 to 50 years were examined (average age 32.3±3.6). The main group consisted of 45 patients of reproductive age from infertile couples. The

comparison group included 20 fertile women who applied to the same clinic for a preventive examination. To measure the concentration of NAD⁺ in follicular fluid, a colorimetric method (NAD/NADH Cell-Based Assay Kit, Cayman Chemical) was used on a 96-well flatbed analyzer capable of measuring optical density at 450 nm. 100 µl of follicular fluid supernatant was used for analysis. The redox potential (NAD/NADH ratio) was determined using the SigmaAldrich test system.

Results. At a NAD⁺ level in the range of 56-76 nmol/mg of follicular fluid protein, oocyte fertility was diagnosed. At concentrations NAD⁺ below this range, infertility is detected. The developed method is recommended to be used to assess female fertility in clinical gynecology and reproductology as an effective additional method for predicting the development of female infertility of unclear etiology.

Conclusion. The method provides an opportunity to increase the accuracy, specificity and simplify the diagnosis of infertility by evaluating the redox potential in oocytes by determining the level of NAD⁺, which makes it possible to identify violations of redox processes, including those associated with mitochondrial pathology, DNA repair, regulation of apoptosis and early aging of eggs.

Key words: female infertility, follicular fluid, NAD⁺ concentration, redox potential.

Несмотря на значительные достижения в области медицинских технологий, в настоящее время не существует стратегии лечения, которая могла бы полностью компенсировать естественное снижение фертильности женщины с увеличением ее возраста [1]. Репродуктивная функция женщин начинает угасать в возрасте 32-35 лет и заканчивается истощением фолликулов в 51-53 лет, что приводит к прогрессирующему уменьшению яичников, их фолликулярного резерва, снижению количества и качества ооцитов [2]. Специальные исследования позволили установить, что у пациенток старше 40 лет при выполнении процедуры гиперстимуляции яичников отмечаются снижение количества ооцитов и низкое качество полученного материала [3]. При использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с бесплодием неясного генеза может наблюдаться слабый или преувеличенный ответ, низкое качество яйцеклеток, синдром гиперстимуляции яичников, а также изменения в метаболизме фолликулярной жидкости. В свою очередь уменьшение количества фолликулов приводит к снижению качества и количества ооцитов, что способствует возрастному старению яичников и развитию бесплодия. Сочетание позднего планирования рождения ребенка с факторами снижения рождаемости и увеличением возраста первородящих привело к росту числа и доли женщин старше 35 лет, обращающихся в клиники ВРТ.

Митохондриальные дисфункции лежат в основе процесса старения яичников, так как митохондрии являются плацдармом многочисленных метаболических процессов в репродуктивной системе [4]. Митохондрии присутствуют в цитоплазме эукариотических клеток и генерируют большую часть клеточной энергии. Недостаточность митохондрий сопровождается изменением окислительно-восстановительного баланса и нарушением процессов биохимической адаптации, располагая к тотальным метаболическим изменениям и клеточной патологии. Интактные митохондрии – это важнейшее условие размножения млекопитающих, поскольку дис-

функция митохондрий лежит в основе субфертильности и бесплодия [5,6].

Исследования последних лет выявили, какова существенная роль принадлежит окислительному стрессу в фолликулярной жидкости как причинного фактора женского бесплодия. Показано также, что фолликулярная жидкость содержит активные формы кислорода (АФК), антиоксидантные ферменты и низкомолекулярные неферментные антиоксиданты, которые необходимы для процесса овуляции. В физиологических условиях система антиоксидантной защиты регулирует выработку АФК и устраняет избыток свободных радикалов. Напротив, в результате неконтролируемого накопления АФК в тканях под влиянием различных факторов происходит повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) ооцитов, что способствует образованию мутаций и полиморфизму [7].

Митохондриальные дисфункции тесно сопряжены с метаболизмом и окислительно-восстановительным статусом никотинамидных коферментов (НАД⁺ и НАДН). НАД⁺ – важнейший компонент метаболических процессов, необходимый для поддержания различных функций ооцитов, включая их рост, созревание, активацию и старение [8-11]. Значительные колебания уровня НАД⁺ непосредственно связаны с нарушением регуляции митохондрий и энергетического гомеостаза. Одним из актуальных вопросов в этой области является оценка значения изменений концентрации НАД⁺ в фолликулярной жидкости у пациенток с возрастным нарушением фертильности. Это важно при разработке методов коррекции редокс-состояния никотинамидных коферментов при проведении процедуры ВРТ [12,13].

Цель исследования: определить оптимальный уровень кофермента НАД⁺ в фолликулярной жидкости у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

В исследование включено 65 женщин в возрасте от 23 до 50 лет (средний возраст 32,3±3,6 года), обратившихся в клинику ВРТ «Семья» г. Уфы. Основную группу составили 45 пациенток репродуктивного возраста из

бесплодных супружеских пар. Все обследуемые были осмотрены акушерами-гинекологами и подписали форму информированного согласия. Процедуры клинического исследования были одобрены локальным этическим комитетом. Критериями включения женщин в основную (клиническую) группу являлись: возраст от 23 до 50 лет, наличие супруга или постоянного партнера, согласие на участие в исследовании, отсутствие детей, женское бесплодие (МКБ-10). Критерии исключения: эндометриоз, наличие бесплодия у партнера, алкогольная или наркотическая зависимость, участие в другом клиническом исследовании в последние 3 месяца. Пациентки с бесплодием были разделены на три группы: 1-ая группа – 7 женщин в возрасте 23-20 лет, 2-ая группа – 18 женщин в возрасте 31-40 лет, 3-ая группа – 20 женщин 41-50 лет. В группу сравнения вошли 20 фертильных женщин, обратившиеся в клинику для прохождения профилактического осмотра.

Взятие фолликулярной жидкости проводили с использованием влагалищного датчика и специальной насадки для пункционной иглы. Пункцию фолликулов с применением трансвагинального 4D-датчика осуществляли под контролем ультразвукового аппарата «VolusonE8». Фолликулярную жидкость аспирировали с помощью вакуум-отсоса под давлением 80 мм рт. ст. Фолликулярную жидкость вносили в стерильные разовые пробир-

ки с передачей врачу-эмбриологу для идентификации и выделения из нее ооцитов. Образцы фолликулярной жидкости были заморожены и хранились при температуре -70°C до процедуры исследования.

Концентрацию НАД^{+} определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (NAD/NADH Cell-Based Assay Kit, Cayman Chemical) в соответствии с инструкцией производителя. Фолликулярную жидкость инкубировали при температуре 37°C , центрифугировали в течение 10-15 минут, надосадочную жидкость в объеме 100 мкл переносили в 96-луночный планшет. После инкубации в течение 30 минут с солями тетразолия измеряли оптическую плотность образцов при длине волны 450 нм, после чего рассчитывали концентрацию никотинамидадениндинуклеотида окисленного НАД^{+} . Редокс-потенциал ($\text{НАД}/\text{НАДН}$) определяли с использованием тест-системы SigmaAldrich.

Статистический анализ проводили в программе MS Excel 2003 SPSS 12.0. для Windows.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице. Пациентки основной группы были дополнительно разделены на 3 подгруппы в зависимости от возраста. В первую подгруппу вошли пациентки в возрасте 23-30 лет (7 чел.), во вторую – в возрасте 31-40 лет (18 чел.) и в третью – в возрасте от 41 до 50 лет (20 чел.).

Таблица

Концентрация НАД^{+} и соотношение $[\text{НАД}^{+}]/[\text{НАДН}]$ в фолликулярной жидкости обследованных женщин различного возраста ($\text{M}\pm\text{m}$)

Показатель	Фертильные женщины (n=20)	Женщины из бесплодных пар (n=45)		
		23-30 лет (n=7)	31-40 лет (n=18)	41-50 лет (n=20)
Концентрация НАД^{+} , нмоль/мг белка	70,57 $\pm$ 3,11	49,86 $\pm$ 5,17*	34,37 $\pm$ 6,28*	28,45 $\pm$ 5,18*
НАДН , нмоль/мг белка	198 $\pm$ 28	402 $\pm$ 25*	600 $\pm$ 26*	890 $\pm$ 30*
$\text{НАД}^{+}/\text{НАДН}$	400 $\pm$ 34	2884 $\pm$ 25*	1280 $\pm$ 19*	1159 $\pm$ 15*

* $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Уровень НАД^{+} в фолликулярной жидкости снижался статистически значимо (на 30-60%) в различных возрастных группах бесплодных пациенток по сравнению с фертильными женщинами. Напротив, концентрация НАДН статистически значимо возрастала пропорционально возрасту пациенток. Так, в группе женщин старше 40 лет этот показатель увеличивался более чем в 4 раза.

У фертильных женщин выявили существенно более высокие значения коэффициента $\text{НАД}^{+}/\text{НАДН}$. В группах бесплодных пациенток обнаружено падение величины этого показателя на 29 - 67% относительно группы сравнения. Как видно из таблицы, наибольшее уменьшение коэффициента $\text{НАД}^{+}/\text{НАДН}$ в

фолликулярной жидкости отмечалось в третьей возрастной группе женщин старше 40 лет.

По литературным данным дефицит окисленной формы НАД и снижение редокс-потенциала никотинамидных коферментов влекут за собой целый ряд негативных последствий на уровне тканей, клеток и отдельных их компартментов [14]. Принимая во внимание результаты настоящего исследования, можно предположить, что низкий уровень НАД^{+} и значительные колебания окислительно-восстановительного состояния фолликулярной жидкости сочетаются со снижением жизнеспособности ооцитов. Это является следствием ингибирования процессов окислительного фосфорилирования, нарушения формирования

мейотического веретена и, как итог, – уменьшения преимплантационного потенциала эмбриона, что завершается неудовлетворительными результатами процедуры ВРТ [15,16].

В отличие от большинства соматических тканей, яйцеклетки млекопитающих не могут быть регенерированы резидентными стволовыми клетками-предшественниками. Пул яйцеклеток фиксируется во время внутриутробного развития и популяция яйцеклеток, не подвергаясь самообновлению. Это делает их весьма уязвимыми к возрастным изменениям и аномалиям. Потеря фолликулов вместе со снижением качества и количества ооцитов, способствует возрастному старению яичников и вторичному развитию бесплодия. Несмотря на то, что основные механизмы угасания функций яичников неизвестны, фактические данные настоящей работы свидетельствуют о том, что данный процесс ассоциирован с низким уровнем НАД⁺, дисфункцией митохондрий, падением овариального резерва, сокращением количества и качества ооцитов.

Нами установлено существенное падение концентрации НАД⁺ и изменение соотношения НАД⁺/НАДН, что является важнейшим

фактором старения яичников, сопряженным с бесплодием и препятствующим зачатию естественным путем или с помощью ВРТ. Благодаря значительным достижениям в понимании функций митохондрий и их связи с бесплодием [5,17,18] в настоящее время появляется возможность выявления этой формы патологии на более ранней стадии, что необходимо для оптимизации сроков начала и выбора конкретной методики ВРТ.

Заключение

Углубленное изучение различных аспектов состояния системы никотинамидных коферментов и зависимость от них тканевого редокс-потенциала позволяет прицельно анализировать спектр метаболитов, участвующих в энергообеспечении и других ключевых процессах в гаметах (ооцитах и сперматозоидах). Уровень НАД⁺ в фолликулярной жидкости является существенным основанием для заключения о раннем старении ооцитов, ассоциированным с повторными неудачами процедуры ЭКО. Учет этого факта будет способствовать совершенствованию методов диагностики и лечения женского и мужского бесплодия [19-22].

Сведения об авторах статьи:

Галимова Эльмира Фанисовна – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efgalimova@mail.ru.

Громенко Юлия Юрьевна – к.м.н., главный врач ООО «Медицинский центр Семья». Адрес: 450075, г. Уфа, Россия, пр-т Октября, 73/1. E-mail: info@medufa.ru.

Байгильдина Асия Ахметовна – д.м.н., профессор, Head of Biochemistry department Saint Joseph University in Tanzania (SJUT), College of health and allied sciences. Адрес: Dar es Salaam, United Republic of Tanzania. P.O. Box 11007. E-mail: hod_biochemistry@sjchs.sjut.ac.tz

Муратов Эмиль Марселевич – аспирант ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: miem97@mail.ru.

Галимов Камил Шамилович – ординатор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. E-mail: kamil9819@mail.ru.

Литвицкий Петр Францевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. E-mail: litvicki@mma.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. The definition of unexplained infertility: A systematic review / C. Raperport, J. Desai, D. Qureshi [et al.] // BJOG. – 2023. doi: 10.1111/1471-0528.17697.
2. Faddy, M.J. Follicle dynamics during ovarian ageing / M.J. Faddy // Mol. Cell. Endocrinol. – 2002. – Vol. 163, № 1–2. – P. 43–48.
3. Improvements in IVF in women of advanced age / N. Gleicher, V.A. Kushnir, D.F. Albertini [et al.] // J. Endocrinol. – 2016. – Vol. 230, № 1. – P. F1–F6.
4. Increasing ovarian NAD⁺ levels improve mitochondrial functions and reverse ovarian aging / Q. Yang, L. Cong, Y. Wang [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2020. – Vol. 156. – P. 1–10.
5. Research progress on mitochondrial damage and repairing in oocytes: A review / Z. Yang, S. Liu, X. Pan // Mitochondrion. – 2024. – Vol. 75. – P. 101845.
6. Роль митохондрий сперматозоидов в возникновении и развитии мужского бесплодия / П.Ф. Литвицкий, К.Ш. Галимов, Ю.Ю. Громенко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 72–79.
7. Zhang, W. Effects of adverse fertility-related factors on mitochondrial DNA in the oocyte: a comprehensive review / W. Zhang, F. Wu // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 27.
8. NAD(+) metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus / C. Canto, K.J. Menzies, J. Auwerx // Cell Metabol. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 31–53.
9. Kasapoglu, I. Mitochondrial dysfunction and ovarian aging / I. Kasapoglu, E. Seli // Endocrinology. – 2020. – Vol. 161, № 2. – P. bqaa001.
10. The level of secondary messengers and the redox state of NAD⁺/NADH are associated with sperm quality in infertility / S.N. Galimov, E.F. Galimova, J.Y. Gromenko [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. – 2021. – Vol. 148. – P. 103383.
11. Nicotinamide riboside supplementation ameliorated post-ovulatory oocyte quality decline / H. Li, H. Wang, J. Xu [et al.] // Reproduction. – 2022. – Vol. 165, № 1. – P. 103–111.
12. NAD(+) repletion rescues female fertility during reproductive aging / M.J. Bertoldo, D.R. Listijono, W.J. Ho [et al.] // Cell Rep. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 1670–1681.e7.
13. Способ диагностики женской фертильности; патент № 2807923 Рос. Федерация; заявл. 28.02.2023; опубл. 21.11.2023. Бюл. № 33, 8 с.

14. Cellular and Mitochondrial NAD Homeostasis in Health and Disease / J. Waddell, R. Khatoon, T. Kristian // Cells. – 2023. – Vol. 12, № 9. – P. 1329.
15. NADase CD38 is a key determinant of ovarian aging / Q. Yang, W. Chen, L. Cong [et al.] // Nat. Aging. – 2024. – Vol. 4, № 1. – P. 110-128.
16. Активация ооцитов: фундаментальные и клинические аспекты / Ю.Ю. Громенко, Э.Ф. Галимова, Д.Д. Громенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 77-85.
17. Altered Energy Metabolism, Mitochondrial Dysfunction, and Redox Imbalance Influencing Reproductive Performance in Granulosa Cells and Oocyte During Aging // H. Kobayashi, C. Yoshimoto, S. Matsubara [et al.] // Reprod Sci. – 2023. doi: 10.1007/s43032-023-01394-7.
18. Мужское бесплодие: молекулярные и иммунологические аспекты / Ш.Н. Галимов [и др.]. – М., 2020. – 208 с.
19. Study of human follicular fluid metabolomics, study of follicle development and quality eggs / Z. Sun, H. Wu, F. Lian [et al.] // Chromatography. – 2017. – Vol. 80. – P. 901-909.
20. Способ прогнозирования мужского бесплодия на основе анализа фрагментации ДНК сперматозоидов: патент № 2804207 Рос. Федерация; заявл. 27.04.2023; опубл. 26.09.2023.
21. The relationship between the metabolic and lipid profile in the follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization // S. Luti, T. Fiaschi, F. Magherini [et al.] // Mol. reproduction. dev. – 2020. – Vol. 87. – P. 986-997.
22. Молекулярные аспекты влияния комплекса Сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии / Ш.Н. Галимов, Р.М. Ахметов, Э.Ф. Галимова [и др.] // Урология. – 2017. – № 2. – С. 88-92.

REFERENCES

1. Raperport C., Desai J., Qureshi D. [et al.] The definition of unexplained infertility: A systematic review. BJOG. 2023. (in Engl) doi: 10.1111/1471-0528.17697.
2. Faddy M.J. Follicle dynamics during ovarian ageing. Mol.Cell. Endocrinol. 2002;163(1–2):43-48. (in Engl)
3. Gleicher N., Kushnir V.A., D.F. Albertini [et al.] Improvements in IVF in women of advanced age. J. Endocrinol. 2016; 230(1):F1–F6. (in Engl)
4. Yang Q., Cong L., Wang Y. [et al.] Increasing ovarian NAD⁺ levels improve mitochondrial functions and reverse ovarian aging. Free Radic Biol Med. 2020;156:1-10. (in Engl)
5. Yang Z., Liu S., Pan X. Research progress on mitochondrial damage and repairing in oocytes: A review. Mitochondrion. 2024;75:101845. (in Engl)
6. Litvitsky P.F., Galimov K.Sh., Gromenko Yu.Yu. [et al.] The role of sperm mitochondria in the occurrence and development of male infertility. Pathological physiology and experimental therapy. 2022;66(2):72-79. (in Russ)
7. Zhang W., Wu F. Effects of adverse fertility-related factors on mitochondrial DNA in the oocyte: a comprehensive review. Reprod. Biol. Endocrinol.2023;21(1):27. (in Engl)
8. Canto C., Menzies K.J., Auwerx J. NAD(+) metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus. Cell Metabol. 2015;22(1):31–53. (in Engl)
9. Kasapoglu, I., E. Seli Mitochondrial dysfunction and ovarian aging. Endocrinology. 2020;161(2):bqaa001. (in Engl)
10. Galimov S.N., Galimova E.F., Gromenko J.Y. [et al.] The level of secondary messengers and the redox state of NAD⁺/NADH are associated with sperm quality in infertility. Journal of Reproductive Immunology. 2021;148:103383. (in Russ)
11. Li H., Wang H., Xu J. [et al.] Nicotinamide riboside supplementation ameliorated post-ovulatory oocyte quality decline. Reproduction. 2022;165(1):103-111. (in Engl)
12. Bertoldo M.J., Listijono D.R., Ho W.J. [et al.] NAD(+) repletion rescues female fertility during reproductive aging. Cell Rep. 2020;30(6):1670–1681.e7. (in Engl)
13. Sposob diagnostiki zhenskoj fertil'nosti (*Method for diagnosing female fertility*); patent № 2807923 Ros. Federacija; zajavl. 28.02.2023; opubl. 21.11.2023;33:8. (in Russ)
14. Waddell J., Khatoon R., Kristian T. Cellular and Mitochondrial NAD Homeostasis in Health and Disease. Cells. 2023;12(9):1329. (in Engl)
15. Yang Q., Chen W., Cong L. [et al.] NADase CD38 is a key determinant of ovarian aging. Nat. Aging. 2024;4(1):110-128. (in Engl)
16. Gromenko Yu.Yu., Galimova E.F., Gromenko D.D. [et al.]. Activation of oocytes: fundamental and clinical aspects. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2020;19(5):77-85. (in Russ)
17. Kobayashi H., Yoshimoto C., Matsubara S. [et al.] Altered Energy Metabolism, Mitochondrial Dysfunction, and Redox Imbalance Influencing Reproductive Performance in Granulosa Cells and Oocyte During Aging. Reprod Sci. 2023. (in Engl) doi: 10.1007/s43032-023-01394-7.
18. Galimov Sh.N., Bozhedomov V.A., Galimova E.F. [et al.]. Muzhskoe besplodie: molekulyarnye i immunologicheskie aspekty (*Male infertility: molecular and immunological aspects*). Moskva, 2020:208. (in Russ)
19. Sun Z., Wu H., Lian F. [et al.] Study of human follicular fluid metabolomics, study of follicle development and quality eggs. Chromatography. 2017;80:901-909. (in Engl)
20. Sposob prognozirovaniya muzhskogo besplodiya na osnove analiza fragmentacii DNK spermatozoidov (*A method for predicting male infertility based on analysis of sperm DNA fragmentation*); patent № 2804207 Ros. Federacija; zajavl. 27.04.2023; opubl. 26.09.2023. (in Russ)
21. Luti S., Fiaschi T., Magherini F. [et al.]. The relationship between the metabolic and lipid profile in the follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. Mol. reproduction. dev. 2020;87:986-997. (in Engl)
22. Galimov Sh.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F. [et al.]. Molecular aspects of the influence of the Speroton complex on male fertility in idiopathic infertility. Urology. 2017;2:88-92. (in Russ)