

УДК 612.622+636.22/.28.082.451:577.17.02

## Факторы эффективности использования доноров для получения ооцитов у крупного рогатого скота

Чинаров Р.Ю.<sup>1</sup>, Позябин С.В.<sup>2</sup>,  
Багиров В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста,  
Московская обл. Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина,  
Москва, Россия

**Аннотация.** Обзор посвящен анализу факторов, оказывающих влияние на эффективность использования доноров для получения ооцитов посредством аспирации фолликулов яйчников под ультразвуковым контролем (OPU) у крупного рогатого скота. Во введении подчёркивается постепенная замена производства эмбрионов *in vivo* продукцией эмбрионов, полученных *in vitro* из ооцитов, извлеченных посредством OPU. Это делает важным решение задачи повышения количества и качества ооцитов, получаемых от самок-доноров. Материалом для исследований служили научно-информационные источники, представленные в российских и международных базах (E-Library, Wiley, Elsevier, ResearchGate, PubMed), статистические и аналитические данные комитета по сбору данных Международного общества эмбриональных технологий (IETS) (<https://www.iets.org/Committees/Data-Retrieval-Committee>). Для написания обзора был отобран 151 первоисточник. Проведен краткий анализ современного состояния исследований особенностей полового цикла самок крупного рогатого скота. Описаны методы, которые помогают улучшить результаты OPU у коров. Среди них: подбор оптимальных технических параметров процедуры, проведение OPU на определенной стадии развития фолликулов, стимуляция роста и созревания фолликулов с помощью гонадотропинов, а также использование биомаркеров для отбора лучших коров-доноров. Показан вклад собственных исследований авторов в решение вышеназванной научной проблемы.

**Ключевые слова:** крупный рогатый скот, вспомогательные репродуктивные технологии, аспирация фолликулов, OPU, получение эмбрионов *in vitro*.

**Для цитирования:** Чинаров Р.Ю., Позябин С.В., Багиров В.А. Факторы эффективности использования доноров для получения ооцитов у крупного рогатого скота // Успехи наук о животных. 2026. № 1. С. 36—57. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.003

## Factors contributing to the effective use of donors for oocyte collection in cattle

R. Yu. Chinarov<sup>1</sup>, S.V. Pozyabin<sup>2</sup>,  
V.A. Bagirov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry  
Moscow Region, Russia

<sup>2</sup> FSFEI HE Moscow MGAVMB  
Moscow, Russia

**Abstract.** This review analyzes the factors influencing the effectiveness of using donors for oocyte retrieval via ultrasound-guided ovarian follicle aspiration — Ovum Pick-Up (OPU), in cattle. The introduction highlights the gradual shift from *in vivo* embryo production to the production of embryos obtained *in vitro* from oocytes retrieved via OPU. This makes it crucial to address the challenge of increasing the quantity and quality of oocytes obtained from female donors. The research material consisted of scientific and informational sources available in Russian and international databases (E-Library, Wiley, Elsevier, ResearchGate, PubMed), as well as statistical and analytical data from the Data Collection Committee of the International Embryo Technology Society (IETS) (<https://www.iets.org/Committees/Data-Retrieval-Committee>). A total of 151 primary sources were selected for this review. A brief analysis of the current state of research on the characteristics of the estrous cycle in female cattle was conducted. Methods that help improve OPU outcomes in cows are described. These include: selecting optimal technical parameters for the procedure, performing OPU at a specific stage of follicular development, stimulating follicular growth and maturation using gonadotropins, and using biomarkers to select the best donor cows. The authors' own research contributions to addressing the scientific problem are highlighted.

**Keywords:** cattle, assisted reproductive technologies, follicular aspiration, OPU, *in vitro* embryo production.

**For citation:** Chinarov RYu, Pozyabin SV, Bagirov VA. Factors contributing to the effective use of donors for oocyte collection in cattle. Ernst Journal of Animal Science. 2026. 1: 36—57. Russian. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.003

В последние годы наблюдается стремительное развитие метода получения эмбрионов *in vitro* (IVP), который основан на использовании ооцитов из яичников самок. Ооциты извлекают посредством трансвагинальной пункции фолликулов под контролем ультразвука (Ovum Pick-Up, OPU) [1, 2]. Технология OPU/IVP постепенно замещает традиционную методику МОЕТ [3], при которой эмбрионы вымываются у доноров после индуцированной полиовуляции и искусственного осеменения (IVD-эмбрионы) [4]. Согласно данным Международного общества эмбриональных технологий (IETS), за период с 1998 по 2021 год количество произведенных IVP-эмбрионов выросло с 85 тысяч до более 1,5 миллионов, что в 3,9 раза превышает число IVD-эмбрионов [5]. При этом 98,6% всех IVP-эмбрионов получают из OPU-ооцитов [6]. Основным преимуществом OPU/IVP является возможность получения большого числа эмбрионов за определенный период, даже без стимуляции экзогенными гонадотропинами [5]. Это делает её более эффективной по сравнению с МОЕТ и способствует постепенному вытеснению IVD-эмбрионов. Увеличение эффективности OPU/IVP открывает новые перспективы для сохранения генетических ресурсов крупного рогатого скота *ex situ* [7, 8].

Успешность технологии OPU/IVP в значительной степени определяется количеством и качеством ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), которые можно получить от одного донора за одну процедуру. Увеличение количества извлекаемых ОКК может быть достигнуто за счет повышения числа пригодных к аспирации фолликулов на момент проведения процедуры OPU и улучшения степени извлечения ОКК. Качество ооцитов оценивается по их «компетенции к развитию», включая возможность возобновления мейоза, деления после оплодотворения, развития до стадии бластоцисты, а также способности поддерживать беременность и приводить к рождению здорового потомства [9]. Как показано в таблице 1, между отдельными экспериментами наблюдаются существенные различия в эффективности получения IVP-эмбрионов, что может быть следствием влияния факторов различной природы. Выявление таких факторов позволит оптимизировать отдельные этапы технологии получения OPU/IVP-эмбрионов и повысить ее эффективность.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего обзора является анализ методических подходов, направлений и результатов исследований по выявлению факторов, влияющих на результативность использования доноров в отношении количества извлекаемых ОКК и их компетенции к эмбриональному развитию, для повышения эффективности технологии OPU/IVP.

Материалом для исследований служили научно-информационные источники, представленные в российских и международных базах (E-Library, Wiley, Elsevier, ResearGate, PubMed), статистические и аналитические данные комитета по сбору данных Международного общества эмбриональных технологий (IETS) (<https://www.iets.org/Committees/Data-Retrieval-Committee>). Проведен краткий анализ современного состояния исследований особенностей полового цикла самок крупного рогатого скота. В тексте рассмотрены методы улучшения эффективности OPU у крупного рогатого скота. Среди них — подбор оптимальных технических параметров OPU, проведение процедуры на определённой стадии роста и развития фолликулов, стимуляция роста и созревания фолликулов с помощью гонадотропинов, а также использование биомаркеров для отбора коров-доноров.

Табл. 1. Результативность получения OPU/IVP-эмбрионов [10, с доп.].

Тип донора (n)	п <sub>OPU</sub>	Гормональная стимуляция	Развитие Э., % (сутки)	Выход Э. / сеанс	Страна	Ссылка
Молочный крупный рогатый скот						
К / Т (n = 26)	134	ДА	33-62% (7)	2,9-7,3	USA	[11]
Телки (n = 16)	32	ДА	36-50% (7) <sup>c</sup>	н.д.	FR	[12]
Коровы (n = 35)	35	ДА	21-38% (7)	4,1-5,6	BR	[13]
Телки <sup>a</sup> (n = 64)	64	ДА	33-48% (7)	н.д.	BR	[14]
Телки (n = 41)	41	ДА	0-38% (7)	н.д.	IRN	[15]
Телки (n = 20)	110	ДА	36-65% (8) <sup>c</sup>	н.д.	UK	[16]
Коровы (n = 30)	60	ДА/Нет <sup>b</sup>	10-52% (7)	1,0-4,4	BR	[17]
Телки (n = 90)	н.д.	ДА/Нет <sup>b</sup>	25-30% (7)	2,4-4,7	BR	[18]
Телки (n = 9)	81	ДА/Нет <sup>b</sup>	46-71% (8) <sup>c</sup>	5,6 <sup>d</sup>	UK	[19]
Коровы (n = 32)	н.д.	Нет	8-14% (8)	н.д.	FR	[20]
К / Т (н.д.)	1285	Нет	23-34% (7)	1,06-1,73	NL	[21]
К / Т (н.д.)	2817	н.д.	17-19% (н.д.)	1,43-2,49	IT	[22]
Коровы (n = 15)	20	Нет	8-15% (7-8)	1,8-2,28	IR	[23]
К / Т (n = 59)	н.д.	Нет	19-20% (7)	1,2-3,0	BR	[24]
Телки (n = 9)	54	Нет	10-16% (7) <sup>c</sup>	н.д.	BR	[25]
Телки (n = 64)	202	Нет	17% (7)	1,1-1,4	DE	[26]
Коровы (n = 15)	240	Нет	26-42% (8)	н.д.	DE	[27]
Коровы (n = 6)	48	Нет	44,8%	н.д.	CH	[28]
Мясной крупный рогатый скот						
Телки (n = 34)	н.д.	Нет	27-33% (7)	2,2-7,0	BR	[24]
Beef-C (n = 6)	32	ДА	43-47% (7)	3,3-3,8	USA	[11]
Телки (n = 9)	54	Нет	28% (7)	н.д.	BR	[25]
Телки (n = 43)	н.д.	ДА/Нет <sup>b</sup>	51-62% (8)	н.д.	BR	[29]
Коровы (n = 19)	152	Нет	32-47% (7)	1,5-4,3	KOR	[30]
Коровы (n = 11)	55	Нет	2,7-50% (8)	0,4-6,4	JPN	[31]
Коровы (n = 66)	н.д.	Нет	13-41% (7)	0,6-18,4	BR	[32]
Коровы (n = 36)	432	Нет	33-34% (7)	5,4	BR	[33]
Коровы (n = 2)	16	ДА	22-39% (8)	н.д.	JPN	[34]
Коровы (n = 32)	224	Нет	28-49% (7)	1,7-10,3 <sup>d</sup>	BR	[35]
Коровы (n = 20)	31	Нет	7-33% (7) <sup>c</sup>	н.д.	USA	[36]
Коровы (n = 18)	32	Нет	12-14% (7) <sup>c</sup>	н.д.	USA	[37]
Коровы (n = 18)	180	Нет	18-29% (7)	н.д.	PAK	[38]
Коровы (n = 12)	104	Нет	12-16% (7) <sup>c</sup>	н.д.	PAK	[39]
Коровы (n = 6)	18	Нет	36-41% (7-8)	н.д.	JPN	[40]

*Примечание:* тип донора: К – корова, Т – половозрелая телка; п<sub>OPU</sub> – число сеансов OPU; Гормональная стимуляция – стимуляция яичников гонадотропинами; Развитие Э., % доля эмбрионов, развившихся до стадии морулы / бластоцисты, по отношению к числу ооцитов, поставленных на культивирование (в скобках указаны сутки культивирования после оплодотворения, на которые проводилась оценка эмбрионов; Выход Э. / сеанс – среднее число эмбрионов, полученных за сеанс OPU; Страна: BR – Бразилия, CH – Швейцария, DE – Германия, FR – Франция, IR – Израиль, IRN – Иран, IT – Италия, JPN – Япония, KOR – Южная Корея, NL – Нидерланды, PAK – Пакистан, USA – США; н.д. – нет данных; Ссылка – ссылка на первоисточник; <sup>a</sup>использовались стельные телки; <sup>b</sup>использовались стимулированные и стимулированные доноры; <sup>c</sup>для расчетов использовались оплодотворенные ооциты; <sup>d</sup>значения, полученные в одном из экспериментов, на 6 донорах и 96 сеансах OPU.

Стадия полового цикла, на которой происходит извлечение яйцеклеток, может оказывать влияние на эффективность OPU. Это касается как количества, так и качества получаемых ооцитов. В связи с этим полагаем целесообразным провести краткий анализ

опубликованных данных о половом цикле самок крупного рогатого скота. Первая работа, описывающая половые циклы у животных, была опубликована в 1901 г. Вальтером Хипом [41]. Взяв за основу термин «эструс» (греч. οιοχροσ «мучительная страсть, бешенство, ярость»), он классифицировал четыре стадии полового цикла: проэструс, эструс, метэструс и диэструс. В середине прошлого века отечественным ученым Студенцовым А.П. было предложено рассматривать половой цикл сельскохозяйственных животных как сложный нейрогуморальный рефлекторный процесс, связанный с комплексными изменениями физиологических и морфологических характеристик половых органов и всего организма самки, происходящими в период от одной стадии возбуждения до другой [42, 43]. Студенцов А.П. выделял три стадии полового цикла: возбуждение (продолжительностью 3-5 дней), торможение (5-6 дней) и уравнивание (10-12 дней). Первые две стадии связаны с ростом и функционированием фолликулов, а также овуляцией, в то время как третья стадия сопряжена с наличием желтого тела. В зависимости от наличия / отсутствия на яичнике желтого тела, в половом цикле животных выделяют лютеальную и фолликулярную фазы. Основные стадии полового цикла и их соотношение представлено на рисунке 1. Схематичное представление учения А.П. Студенцова [42] о половых циклах животных приведено на рисунке 2. Грачев В.С. [44], проведя системный анализ более сотни литературных источников, касающихся физиологии воспроизводства животных, начиная с публикации В. Хипа [41] и до наших дней, разделил все работы на четыре группы. Две из них содержат идеи В. Хипа или А.П. Студенцова, изложенные либо напрямую, либо с незначительными изменениями. Около половины источников в третьей группе не имеют четко выраженных взглядов на проблему. Самая малочисленная четвертая группа включает оригинальные работы с уникальными подходами к физиологии воспроизводства. В их числе, например, исследование В.К. Милованова. Проанализировав материалы, Грачев В.С. [44] пришел к выводу об отсутствии в современной науке единого подхода к данной теме, при этом многие исследования ориентированы на учения В. Хипа и А.П. Студенцова.

ФАЗЫ	ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ		ЛЮТЕАЛЬНАЯ	
Стадии по В. Хипу [Неаре W., 1901]	ПРОЭСТРУС	ЭСТРУС	МЕТЭСТРУС	ДИЭСТРУС
Стадии по А.П. Студенцову [1953]	ВОЗБУЖДЕНИЕ		ТОРМОЖЕНИЕ	УРАВНОВЕШИВАНИЕ

Рисунок 1. Стадии полового цикла и их соотношение



Рисунок 2. Схематичное представление учения А.П. Студенцова о половых циклах животных

Коровы — это полициклические животные, у которых половая цикличность начинается в возрасте от 6 до 9 месяцев [45, 46]. Половой цикл у коров длится 18-24 дня [47]. В этот период в яичниках образуются примордиальные (не растущие) и растущие фолликулы. Растущие фолликулы делятся на первичные (преантральные), вторичные (антральные) и третичные (преовуляторные). Рост фолликулов проходит в несколько этапов: рекрутирование, отбор, доминирование и атрезия [48, 49]. Количество рекрутированных фолликулов варьируется у разных животных, но у одной особи остаётся стабильным [50, 51]. Примордиальные фолликулы начинают формироваться ещё у плода, достигая максимума в первом триместре беременности. С 90 по 140 день беременности, некоторые из них дифференцируются [52]. При рождении в яичниках коровы насчитывается около 130 тысяч фолликулов, однако их количество может сильно различаться между животными [53]. На это влияют эпигенетические факторы, такие как питание матери и её здоровье, а также породные особенности. Например, у зебувидного скота (*Bos Indicus*) фолликулов вдвое больше, чем у *Bos Taurus* [54].

При каждой фолликулярной волне выделяется доминантный фолликул, при этом его судьба зависит от стадии полового цикла: он либо подвергается атрезии, либо овулирует. Если фолликулярная волна происходит в лютеальной фазе, доминантный фолликул не развивается и регрессирует, образуя фолликулярную кисту. Это связано с тем, что жёлтое тело выделяет прогестерон, который подавляет выработку фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в передней доле гипофиза. Если же начало фолликулярной волны приходится на период, когда жёлтое тело регрессирует и уровень прогестерона снижается, доминантный фолликул продолжает расти, созревает и овулирует. В течение полового цикла у коров могут наблюдаться разное число фолликулярных волн. Чаще всего встречаются две или три волны роста фолликулов (табл. 2) [55].

Таблица 2. Распределение по числу овариальных фолликулярных волн у различных пород крупного рогатого скота [по 55, с доп.]

№ п/п	Порода [ссылка]	Группа	Распределение по числу волн, %			
			1 волна	2 волны	3 волны	4 волны
1	Черно-пестрая [56]	К	6,6	46,8	40,0	6,6
2	Голштинская [57]	К		17,6	82,3	
3	Джерсейская (кроссбредная) [58]	К	–	58,6	41,4	–
4	Кроссбредная [59]	К	–	66,6	33,3	–
5	Онголе [60]		–	66,0	34,0	–
6	Кенийская боран [61]	К	–	23,5	50,5	5,8
7	Тайская местная ( <i>Bos indicus</i> ) [62]	Т	–	70,0	30,0	–
9	Кроссбредный скот [63]	К	–	25,0	75,0	–
9	Тайская местная ( <i>Bos indicus</i> ) [64]	Т	–	38,1	47,6	–
		К	–	17,2	82,7	–
10	Rathi ( <i>Bos indicus</i> ) [65]	К	–	78,5	21,5	–
11	Гироландо [66]	К	–	62,5	37,5	–
12	<i>Bos indicus</i> [57]	К	–	16,0	68,0	16,0

При двухволновых половых циклах первая волна роста фолликулов происходит в период с 3-4-го по 10-12-й дни полового цикла [67]. У коров черно-пестрой породы начало 2-й волны роста фолликулов при двухволновом половом цикле происходило на  $10,7 \pm 1,4$  день, при трехволновом половом цикле – на  $7,0 \pm 1,0$  день; начало 3-й волны роста фолликулов – на  $14,0 \pm 0,8$  день [56]. Было показано, что во время роста в ооцитах коров происходит накопление определенных мРНК и белков, необходимых для поддержания первых

нескольких клеточных циклов раннего эмбрионального развития [68, 69]. Следовательно, в развитии фолликулов может существовать идеальный период, когда извлечение ооцитов для получения IVP-эмбрионов наиболее оптимально [70].

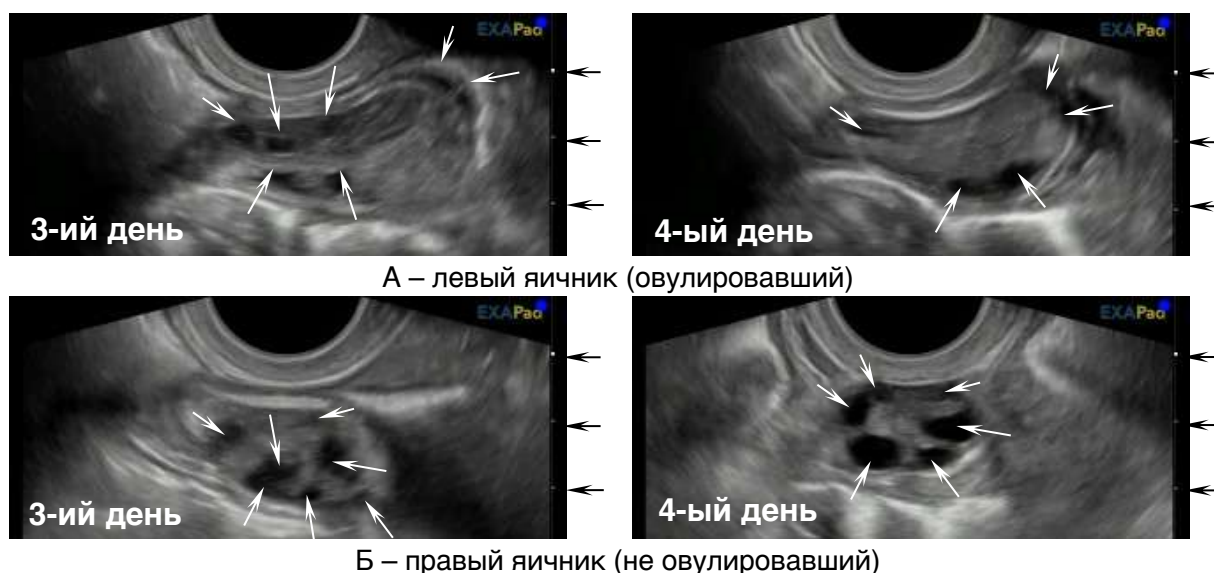
В регуляции фаз и стадий полового цикла коров принимают участие половые гормоны, основными из которых являются гонадотропин релизинг-гормоном (ГнРГ), гонадотропные фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, эстрадиол-17 $\beta$ , прогестерон и простагландин F2 $\alpha$  (ПГФ2 $\alpha$ ). Среди других менее изученных гормонов следует отметить ингибин, кисспептин, антимюллеров гормон (АМГ). Гормоны действуют через специфические рецепторы, поддерживая баланс на разных стадиях цикла [71, 72]. Фолликулярная фаза начинается с проэструса, когда снижается уровень прогестерона, увеличивается синтез ЛГ и эстрадиола-17 $\beta$ , что приводит к завершению предсозревания ооцита. После выброса ЛГ ооциты переходят в стадию созревания MII, а гормональный профиль фолликула меняется на прогестероновый [73]. Исследования показали, что уровень половых гормонов в крови и фолликулярной жидкости коррелирует с количеством и качеством ооцитов, что позволяет рассматривать их в качестве дополнительного инструмента для повышения эффективности технологии OPU/IVP.

Для повышения количества и качества ОКК находят применение различные подходы, которые могут быть подразделены на четыре группы: (1) оптимизация технических параметров проведения OPU; (2) проведение OPU на определенной стадии роста и развития фолликулов; (3) увеличение количества одновременно растущих и созревающих фолликулов посредством использования гонадотропинов; (4) применение биомаркеров для отбора коров-доноров. Аналитический обзор подходов, используемых для повышения результативности OPU, был дан в работе Р.Ю. Чинарова [74].

Технические параметры, влияющие на эффективность OPU, включают диаметр и угол среза аспирационной иглы, а также величину вакуума. Повышение уровня вакуума обычно приводит к увеличению степени извлечения ОКК, но одновременно отмечается ухудшение качества ОКК из-за негативного воздействия вакуума на жизнеспособность ооцитов. Анализ публикаций показывает, что значения технических параметров в исследованиях различных авторов варьируют [74]. Нами было выполнено сравнительное исследование результативности OPU при использовании игл различного диаметра, а также двух различных уровней вакуума [75]. Было установлено, что при использовании иглы большего диаметра (калибр 18G) была достигнута на 11,26% ( $p=0,2239$ ) более высокая степень извлечения ОКК, в результате чего среднее число ОКК, полученных в среднем от одного донора за сессию, было на 0,60 ОКК выше по сравнению с использованием аспирационной иглы калибра 20G (2,40 против 1,80 ОКК). Мы не выявили различий в качестве извлекаемых ОКК: доля пригодных ОКК при использовании иглы большего диаметра составляла 83,3% против 88,9% – при использовании иглы меньшего диаметра. При повышении давления вакуума с 80 до 90 мм. рт. ст. наблюдалось достоверное увеличение на 12,33% ( $p\leq 0,05$ ) степени извлечения ОКК [75], что согласуется с результатами исследований ряда авторов, показавших, что при увеличении давления вакуума происходит повышение степени извлечения ОКК [74]. Для повышения результативности OPU необходимо тестирование нескольких уровней вакуума и различных типов игл с целью выбора наиболее оптимальных параметров с учетом конкретного типа оборудования и особенной работы оператора.

Множество исследований было посвящено выявлению оптимальной стадии полового цикла для выполнения OPU и разработке методов синхронизации животных-доноров. Наилучшим периодом для проведения процедуры считается период после начала фолликулярной волны, до того, как происходит селекция доминантного фолликула [74]. Были проведены исследования для определения оптимальной стадии полового цикла для

проведения ОРУ у лактирующих коров тагильской породы [76]. Анализ видеоматериалов, полученных в ходе сонографических исследований, показал, что с первого по четвёртый-пятый дни индуцированной фолликулярной волны фолликулы росли, увеличиваясь в размере с 1-3 до 4-8 мм. Признаки явной селекции доминантного фолликула стали заметны на пятый-шестой дни полового цикла. Сравнительный анализ общего числа и размера визуализированных фолликулов выявил, что наиболее благоприятной стадией для ОРУ у лактирующих коров-доноров тагильской породы являются третий-четвёртый дни полового цикла (рис. 3). В эти дни отмечается наибольшее количество (от 10 до 12) УЗИ-видимых фолликулов диаметром 3 мм и более.



*Примечание:* шкала глубины сканирования показана стрелками справа от фотографии: глубина сканирования – 70 мм, деление шкалы – 10 мм; фолликулы показаны белыми стрелками.

**Рисунок 3.** Сонографическое изображение яичников первотелки № Т699 на 3-й и 4-й дни синхронизированного полового цикла

Учитывая, что на 4-ый день по сравнению с 3-им днем полового цикла отмечалось увеличение размера большинства фолликулов, наиболее оптимальным для проведения первой сессии ОРУ у лактирующих коров тагильской породы является 4-ый день полового цикла. Принимая во внимание, что явная селекция доминантного фолликула у опытных животных происходила на 5-6-й дни гормонально индуцированной фолликулярной волны, был рекомендован рекомендовали 3-4-дневный интервал в качестве наиболее оптимального для проведения сеансов ОРУ [76]. Среднее число пунктированных фолликулов было максимальным на 3-4 дни полового цикла по сравнению с 9-10 и 15-16 днями [1]. Ооциты, отобранные в фазу роста фолликулов (2-й и 10-й дни), имели более высокий выход бластоцист (44,7% и 36%) по сравнению с ооцитами на стадии доминирования (7-й и 15-й дни) – 31,2% и 25,1%, при этом в фолликулах на стадии доминирования по сравнению с фазой роста отмечалось увеличение процента апоптотических клеток [77]. Доля яйцеклеток с хорошим кумулюсом и доля бластоцист были выше на 5-й (соответственно 96 и 29%) и 2-й дни (85 и 27%) по сравнению с 8-м днем (68 и 15%) полового цикла [78]. В исследованиях, проведенных на коровах породы эфиопский боран, не было выявлено значимых различий в количестве фолликулов, ОКК, степени созревания и дробления при проведении ОРУ при первых признаках охоты до овуляции и через 7 дней после овуляции [79]. У коров породы Вагю ооциты, отобранные в начале первой фолликулярной волны, а также в начале и конце второй фолликулярной волны имели

лучшие компетенции к развитию до стадии бластоцисты по сравнению с ооцитами, отобранными в конце первой фолликулярной волны [80].

Поскольку размер фолликулов имеет прямую связь со стадией их роста и развития, этот параметр может быть использован в качестве критерия для определения оптимальной стадии проведения ОПУ [77, 81, 82]. Было показано, что ооциты из фолликулов диаметром 2-4 мм и 4-8 мм обладают сходной компетенцией к эмбриональному развитию, в то время как ооциты, извлеченные из фолликулов диаметром 1-2 мм, имеют значительно меньшую способность к созреванию и оплодотворению [81]. Из фолликулов диаметром >6 мм было получено больше ооцитов с шестью и более слоями кумулюса и наблюдался более высокий выход бластоцист [83]. Эмбрионы, для получения которых использовались ооциты из фолликулов <3 мм, редко достигали стадии более 16 клеток, в то время как из фолликулов 3-5 мм и >5 мм – 17 и 21% эмбрионов продолжали дальнейшее развитие [82]. Было показано, что компетенция ооцитов к развитию улучшается с увеличением размера фолликула [77]. С другой стороны, было отмечено, что качество ооцитов больше зависит от фолликулярной фазы донора, чем от размера фолликула [70].

Для приведения доноров в нужную стадию полового цикла находят применение следующие технологические приемы: проведение сеансов ОПУ с определёнными интервалами, удаление доминирующего фолликула для стимуляции новой фолликулярной волны, а также проведение гормональной синхронизации полового цикла [84].

При определении интервала между сеансами ОПУ учитывают, что аспирация фолликулов запускает новую фолликулярную волну. Проведение сеансов один раз в неделю (1/w) стимулирует развитие доминантного фолликула, а два раза в неделю (2/w) – напротив, препятствуют его формированию, увеличивая частоту инициации фолликулярных волн. Увеличение кратности сеансов ОПУ улучшает качество и количество ооцитов [85, 86]. Нами было изучено влияние кратности выполнения сеансов ОПУ на количество и качество ооцитов у телок симментальской породы [85]. Мы не наблюдали различий в степени извлечения и среднем числе извлеченных ОКК при использовании режимов 1/w и 2/w: соответственно  $61,4 \pm 5,9$  против  $62,1 \pm 6,3\%$  и 4,4 ОКК за сеанс. Доля ОКК хорошего качества с нормальной морфологией при выполнении процедуры в режиме 1/w составила  $53,6 \pm 3,0\%$  от общего количества извлеченных, 2/w –  $65,7 \pm 4,0\%$  ( $p < 0,05$ ). Доли ооцитов, находившихся через 24 ч созревания на стадии МIII мейоза ( $74,7 \pm 2,4\%$  и  $73,3 \pm 5,6\%$  соответственно), и ооцитов с признаками апоптотических изменений ( $9,8 \pm 3,3$  и  $8,0 \pm 3,1\%$  соответственно) по группам достоверно не различались. Кратность ОПУ-сессий не влияла на степень дробления эмбрионов (в среднем  $63,5\%$ ) и их развитие до стадии бластоцисты (в среднем  $16,7\%$ ). Таким образом, выполнение процедуры ОПУ дважды в неделю позволило получить от телок симментальской породы посредством технологии *in vitro* в 2,46 раза больше эмбрионов в стадии бластоцисты, чем при ее однократном выполнении [85].

При использовании режима 2/w наблюдались более высокие значения числа аспирированных фолликулов, ооцитов и бластоцист, а сокращение интервала до двух дней снижало количество фолликулов и извлеченных ооцитов [87-89]. Нами были проведены исследования на телках симментальской породы, на которых был выполнен 91 сеанс с интервалом между сессиями 3, 4, 7 и 8 дней [90]. Наибольшая результативность в отношении числа визуализированных фолликулов наблюдалась при проведении аспирации фолликулов с интервалом 3 дня. В среднем за один сеанс было аспирировано 15,9 фолликулов, что, соответственно, на 5,4 ( $p \leq 0,001$ ) и на 5,1 ( $p \leq 0,001$ ) фолликулов превышало значения данного показателя при проведении пункций с интервалом 4 и 7 дней. Мы не наблюдали достоверного влияния различной интенсивности сессий на степень извлечения ооцитов: значения данного показателя варьировали от 41,0 до 46,1%. При проведении ОПУ с интервалом 3 дня в среднем за один сеанс было получено 7,3 ОКК, что на 2,9 ( $p \leq 0,001$ ), 2,4

( $p \leq 0,001$ ) и 2,2 ОКК ( $p \leq 0,01$ ) превышало значения показателя, достигнутые в группах телок-доноров, подвергавшихся пункции фолликулов с интервалом 4, 7 и 8 дней. Учитывая, что доля пригодных ОКК при проведении сеансов OPU с интервалом 3–7 дней существенно не различалась, повышение интенсивности сеансов OPU (один раз в три дня) позволяет получать больше ооцит-кумулясных комплексов хорошего качества за определенный период времени по сравнению с проведением сеансов с большим интервалом 4-8 дней [90]. У породы Сахивал при использовании режима 2/w отмечалось увеличение числа фолликулов среднего размера и улучшение развития эмбрионов *in vitro* [38].

Использование режима 2/w, как правило, предусматривает проведение сеансов OPU с попеременным интервалом – 3 и 4 дня. С целью выявления возможного влияния интервала между сеансами на результативность OPU, нами были проведены исследования на холмогорской ( $n=7$ ), истобенской ( $n=7$ ) и тагильской ( $n=4$ ) породах крупного рогатого скота [91]. На каждом из доноров было выполнено по 4 сеанса OPU с двумя различными интервалами: 4 и 3 суток. Наибольшее число фолликулов было выявлено у телок холмогорской породы ( $13,23 \pm 0,51$  фолликулов против соответственно  $9,09 \pm 0,44$  и  $9,38 \pm 0,61$  фолликулов у телок истобенской и первотелок тагильской пород), при этом интервал между сеансами не оказывал достоверного влияния на данный показатель. У первотелок тагильской породы при использовании интервала между сеансами 3 сут. по сравнению с 4 сут. отмечалось получение большего числа ОКК:  $5,69 \pm 0,64$  против  $4,06 \pm 0,59$  ОКК ( $p < 0,05$ ). У доноров холмогорской и истобенской пород достоверных различий выявлено не было: соответственно  $8,32 \pm 0,75$  против  $7,82 \pm 0,59$  ОКК и  $3,82 \pm 0,40$  против  $3,52 \pm 0,57$  ОКК. Интервал между сеансами не оказывал заметного влияния на качество полученных ОКК. Принимая во внимание отсутствие достоверного влияния различного интервала между сеансами OPU на число полученных ОКК, пригодных для получения эмбрионов *in vitro* различий у всех трех исследованных пород ( $5,75 \pm 0,54$  vs  $6,43 \pm 0,66$ ,  $2,55 \pm 0,45$  vs  $2,79 \pm 0,48$  и  $2,88 \pm 0,53$  vs  $4,00 \pm 0,50$ ) у доноров холмогорской, истобенской и тагильской пород, соответственно), проведение OPU с попеременным интервалом 4 и 3 сут. может быть рекомендовано при интенсивном использовании доноров крупного рогатого скота вышеназванных пород для получения ооцитов [91].

Принимая во внимание, что доминантный фолликул снижает способность к развитию ооцитов из субординатных фолликулов на относительно поздней стадии доминирования, эффективным приемом менеджмента программ OPU у коров может стать удаление доминантного фолликула (DFR). Так, не было выявлено различий в результативности OPU при использовании для синхронизации фолликулярной волны приема DFR по сравнению с гормональной обработкой эстадиолом бензоатом и прогестероном P4 [92]. Было показано, что удаление доминантного фолликула (DFR) у коров улучшает качество ооцитов, получаемых при OPU, особенно при нерегулярном отборе яйцеклеток [78]. Использование приема DFR повышало долю ооцитов хорошего качества, не оказывая влияния на общее количество ооцитов и показатели дробления [93].

Еще одним технологическим приемом приведения коров-доноров в нужную стадию полового цикла для проведения OPU является проведение гормональной синхронизации полового цикла [92, 94, 95]. Подробный анализ результатов исследований по данной теме приведен в работе Р.Ю. Чинарова [74], поэтому в настоящем обзоре мы приведем лишь краткое описание основных направлений исследований. Индукция новой фолликулярной волны может быть достигнута комбинированным применением прогестерона (ПГ) и эстрадиола бензоата (ЭБ), что вызывает супрессию ФСГ, атрезию фолликулов и, как следствие, начало новой фолликулярной волны через 4 дня после введения [96]. Введение ЭБ с имплантатом прогестерона подавляло доминантный фолликул и инициировало новую волну через 4,3 дня, независимо от стадии развития доминантного фолликула [97]. Пункция фолликулов через 6-7 дней после инъекции ЭБ+ПГ позволяла получить фолликулы диаметром 4-7 мм, оптимальные для извлечения ОКК [70]. Было показано, что гормональная

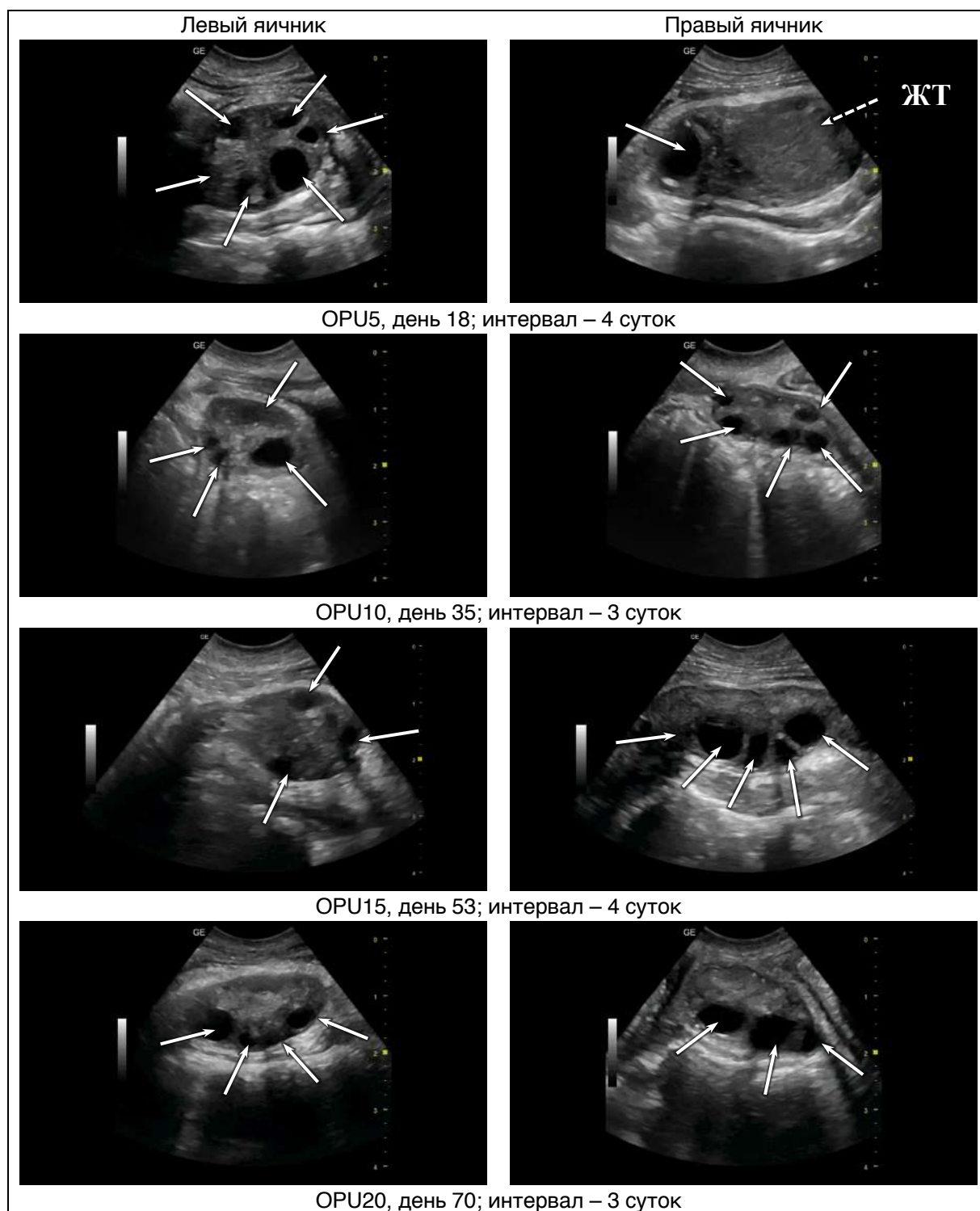
синхронизация фолликулярной волны увеличивает число и качество ОКК, а также процент бластоцист для трансплантации [92, 98]. Масштабный мета-анализ данных 61 отобранного первоисточника показал, что применение эстрогенов значительно увеличивает шансы на стельность у крупного рогатого скота в программах искусственного осеменения и трансплантации эмбрионов [99]. В качестве приема, направленного на повышение результативности OPU, находит также применение индукция лютеолиза с использованием ПГФ2 $\alpha$  за 3-4 дня до проведения OPU с целью удаления или уменьшения диаметра желтого тела [92, 100].

Увеличение числа одновременно созревающих фолликулов, доступных для аспирации в процессе одной процедуры OPU, может быть достигнуто посредством использования гонадотропных гормонов. Для гормональной стимуляции находят применение препараты на основе ФСГ и плацентарного (хорионического) гонадотропина (ХГ) [74]. Наиболее часто применяют препараты на основе ФСГ свиней и хорионического гонадотропина лошадей (лХГ), который ранее называли гонадотропином сыворотки жеребой кобылы (ГСЖК). Сравнительные исследования не позволили определить явные преимущества одного препарата над другим в контексте суперовуляторного ответа [74]. Вместе с тем препараты на основе лХГ имеют ограниченное применение вследствие пролонгированной стимуляции яичников даже после одной единственной инъекции препарата, что обусловлено относительно длительным периодом полураспада лХГ [101]. Еще одним недостатком препаратов на основе лХГ является активность ЛГ, что снижает суперовуляторный ответ у коров [102]. Кроме того, высокие уровни ЛГ в процессе стимуляции могут приводить к преждевременной активации ооцитов [103].

Традиционные протоколы включают проведение нескольких последовательных инъекций препаратов ФСГ с интервалом 12 или 24 ч. с последующим периодом голодания с целью оптимизации компетенций ооцитов к развитию. Сократить количество инъекций ФСГ до одной – двух позволяет использование пролонгаторов [74]. Таким образом, проведение суперстимуляции с использованием экзогенных гонадотропинов в большинстве случаев является эффективным приемом увеличения количества и качества ОКК, получаемых посредством OPU. Однако многообразие используемых протоколов гормональной обработки, различия в ответе на суперстимуляцию в зависимости от индивидуальных особенностей доноров требует оптимизации используемых протоколов с учетом породы, возраста и физиологического состояния животных.

Среди других технологических параметров, способных оказывать влияние на результативность OPU, выделяют продолжительность серии (число сеансов OPU в серии) [104, 105] и период отдыха между сериями OPU [106]. В исследованиях, проведенных на телках ярославской породы, было показано, что с увеличением продолжительности интенсивного использования доноров происходит поступательное снижение компетенции получаемых ооцитов к экстракорпоральному развитию, что выражается в уменьшении доли ооцитов, развившихся до стадии бластоцисты после созревания и оплодотворения *in vitro* [104]. Нами была изучена результативность OPU в двух периодах серии OPU при проведении процедур в режиме 2/w у пяти телок-доноров голштинской породы [105]. Запланированная серия включала 20 последовательных сеансов (OPU1 – OPU20) и была разделена на два периода: 1-ый период – сеансы OPU1 – OPU10, 2-ой период – сеансы OPU11 – OPU20. Сонографические картирование яичников, проведенное в день выполнения первого сеанса OPU (4-ые сут. гормонально синхронизированного полового цикла), показало наличие желтого тела у всех опытных животных, при этом у части животных визуализировалась лагуна желтого тела, что свидетельствует о нахождении животных в ранней лютеальной фазе. Наличие фолликулов хотя бы на одном из яичников отмечали при проведении всех сеансов OPU, при этом в 7 из 98 сеансов (7,1%) фолликулы были визуализированы только на одном из яичников. Паттерн развития фолликулов в

различные сеансы OPU (OPU5, OPU10, OPU15 и OPU20) на примере телки № 2379 проиллюстрирован на рисунке 4.



*Примечание:* сонографическое изображение яичников при проведении OPU5, OPU10, OPU15 и OPU20 соответственно на 18-, 35-, 53- и 70-ые сутки гормонально синхронизированного полового цикла непосредственно перед проведением сеансов OPU; фолликулы показаны непрерывными стрелками; желтое тело (ЖТ) – пунктирной стрелкой.

**Рисунок 4.** Паттерн развития фолликулов при проведении сеансов OPU у телок голштинской породы (на примере телки № 2379)

Желтое тело наблюдалось у трех из пяти исследуемых животных с 1-го по 5-ый сеансы ОРУ, у двух оставшихся – с 1-го по 6-ой сеансы ОРУ. Фолликулы имели размеры от 2 до 9 мм, но доминантный фолликул не развивался, что указывает на парафизиологическое состояние животных, при котором фолликулярные волны не зависят от стадии полового цикла. Было выявлено снижение среднего числа УЗИ-видимых фолликулов во втором периоде эксперимента по сравнению с первым с  $8,6 \pm 0,4$  до  $7,1 \pm 0,3$  фолликулов ( $p < 0,01$ ). Это снижение было связано с уменьшением размера когорты фолликулов, вступающих в рост, на овуляторном яичнике с  $5,1 \pm 0,3$  до  $3,3 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ). Во втором периоде эксперимента среднее количество полученных ооцитов за сеанс уменьшилось с  $5,5 \pm 0,5$  до  $3,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,01$ ). Это было обусловлено как снижением числа аспирированных фолликулов, так и уменьшением степени извлечения ооцитов с 64,1% до 51,1%. При этом доля пригодных ооцитов между периодами эксперимента достоверно не изменилась:  $72,4 \pm 2,5\%$  в первом периоде и  $79,3 \pm 2,7\%$  во втором. Однако снижение числа аспирированных фолликулов привело к уменьшению количества пригодных для культивирования ооцитов с  $4,0 \pm 0,4$  до  $3,4 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом, увеличение продолжительности серий ОРУ снижает эффективность процедуры как в отношении общего количества, так и числа пригодных ооцитов, получаемых за один сеанс. Учитывая положительную корреляцию между числом аспирированных фолликулов и числом извлеченных и пригодных ооцитов ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,01$  и  $r = 0,56$ ,  $p < 0,01$  соответственно), для долгосрочного использования телок голштинской породы в программе ОРУ рекомендуется отбирать доноров с большим размером когорты фолликулов, вступающих в стадию роста. [105].

Перспективным подходом повышения результативности ОРУ является использование биомаркеров [107]. Среди потенциальных биомаркеров результативности ОРУ и получения IVP-эмбрионов рассматриваются содержание в крови коров-доноров различных метаболитов азотистого, углеводно-липидного, минерального обмена, гормонов, специфических белков [108], а также клинические показатели крови [109].

Известно, что метаболический статус самок оказывает влияние на микроокружение, в котором развиваются ооциты. Было показано, что изменение концентрации в крови различных метаболитов может обуславливать соответствующие изменения в фолликулярной жидкости [110, 111]. Это дает основание полагать, что нарушение метаболического статуса, обусловленное нарушением обмена веществ, потенциально могут создавать неоптимальную среду для ооцитов, оказывая тем самым негативное влияние на качество ооцитов и успех программ экстракорпорального оплодотворения. Было показано влияние уровня сывороточного альбумина на развитие ооцитов у коров. У коров с нормальным уровнем альбумина ( $>36$  г/л) выход бластоцист был на 46% выше, чем у коров с низким уровнем ( $<35,9$  г/л). Добавление фетальной сыворотки снижало выход бластоцист у коров с нормальным альбумином, но не влияло на коров с низким уровнем [111]. Уровень общего белка, АЛТ и АСТ был выше у коров с повышенной энергетической питательностью рационов, что коррелировало с лучшей эмбриопродуктивностью [112]. Азот мочевины также влиял на фертильность: низкий уровень улучшал дробление и развитие эмбрионов, тогда как высокий уровень, напротив, снижал значения данных показателей [113, 114]. Метаболиты липидного обмена также важны для созревания яйцеклеток [115]. Высокий уровень холестерина и триглицеридов, а также низкий уровень не этерифицированных жирных кислот (НЭЖК) улучшали эмбриопродуктивность. Напротив, высокие концентрации НЭЖК снижали жизнеспособность и качество эмбрионов [112, 116, 117].

Нами были изучены ассоциации уровня метаболитов и ферментов крови с фолликулярным паттерном яичников и результативностью ОРУ/IVP у телок-доноров истобенской породы с гормонально синхронизированным половым циклом, на которых была

проведена серия из девяти последовательных сеансов ОРУ в режиме дважды в неделю [108]. Для анализа азотистого обмена исследовали уровень общего белка, альбуминов и глобулинов в сыворотке крови, а также содержание мочевины, креатинина и активность ферментов АЛТ и АСТ. Углеводно-липидный обмен оценивали по концентрации глюкозы, триглицеридов, фосфолипидов, общего билирубина и холестерина в крови. Состояние минерального обмена анализировали через определение уровня кальция, фосфора, магния и железа, а также хлоридов и активности щелочной фосфатазы. Отсутствие «выбросов» значений показателей, характеризующих обменные процессы, и умеренные коэффициенты вариации исключили влияние внешних факторов на здоровье животных. Двухфакторная модель, учитывающая индивидуальные особенности животных и сеансы ОРУ, объяснила от 84,2% до 94,6% вариаций в содержании метаболитов азотистого обмена, 86,9% — уровня глюкозы, от 51,0% до 94,5% — липидных метаболитов, от 42,4% до 69,2% — показателей минерального обмена и 99,9% — активности щелочной фосфатазы. Корреляционный анализ выявил связь между общим числом фолликулов и содержанием некоторых метаболитов в крови: альбумина ( $r=-0,57$ ,  $p<0,01$ ), глобулина ( $r=+0,36$ ,  $p<0,01$ ), креатинина ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ), холестерина ( $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ), кальция ( $r=-0,38$ ,  $p<0,01$ ) и хлоридов ( $r=-0,30$ ,  $p<0,05$ ). Аналогичные ассоциации наблюдались между числом полученных ооцитов и концентрацией альбумина ( $r=-0,50$ ,  $p<0,01$ ), глобулина ( $r=+0,42$ ,  $p<0,01$ ), креатинина ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ), холестерина ( $r=-0,34$ ,  $p<0,05$ ), кальция ( $r=-0,39$ ,  $p<0,01$ ) и хлоридов ( $r=-0,30$ ,  $p<0,05$ ). Уровень креатинина оказался связан с выходом бластоцист ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ). Значимой связи между исследуемыми показателями крови и компетентностью ооцитов к развитию *in vitro* не обнаружено, хотя наблюдалась тенденция к обратной зависимости концентрации креатинина от доли ооцитов, достигших стадии бластоцисты ( $r=-0,24$ ,  $p<0,10$ ). Обнаруженные связи между метаболическими показателями крови, фолликулярным паттерном и эффективностью ОРУ у телок истобенской породы при сбалансированном питании и отсутствии негативного влияния внешних факторов на здоровье животных свидетельствуют о целесообразности проведения биохимических исследований крови перед отбором доноров для программ ОРУ/ИВР. Дальнейшие исследования на разных породах скота и с учетом различных технологических параметров ОРУ помогут определить требования к метаболическому статусу доноров для их эффективного использования в программах получения эмбрионов *in vitro* из ооцитов, полученных методом ОРУ [108].

Показана связь клинических показателей крови с результативностью технологии ОРУ/ИВР у коров, в частности, с выходом ИВР-эмбрионов, в связи с чем эти показатели были рекомендованы к использованию при отборе телок-доноров с более высоким потенциалом формирования бластоцист [109].

В качестве биомаркеров результативности вспомогательных репродуктивных технологий, включая ОРУ/ИВР, рассматривается содержание в крови половых гормонов [118]. Проводятся исследования влияния прогестерона на фолликулярную динамику и качество ооцитов. Было изучено влияние прогестерона на ОРУ у зебувидного скота породы Сахивал. В опытной группе (2,31 нг/мл) было больше фолликулов и ооцитов, чем в контрольной (0,32 нг/мл;  $p<0,05$ ). Прогестерон повышал степень извлечения ооцитов (54,23% против 42,53%,  $p<0,05$ ) и их качество, но не влиял на развитие *in vitro* [119]. У поместных коров, высокий уровень прогестерона (3,6 нг/мл) снижал уровень ЛГ, средний (1,6 нг/мл), напротив, повышал его. Средний уровень прогестерона улучшал качество и развитие бластоцист (28,2%) по сравнению с высоким (16,0%) и низким (15,0%) уровнями [120]. У нестельных голштинских коров с меньшим числом антральных фолликулов (13,6) наблюдались более высокие концентрация ФСГ [121].

Доминирующей формой эстрогена в яичниках коров является эстрадиол 17-β (эстрадиол). У яловых коров в фолликулярной жидкости преовуляторных фолликулов концентрация эстрадиола были выше, чем у коров с нормальной репродуктивной функцией, что может влиять на качество яйцеклеток и их способность к развитию до стадии бластоцисты [122]. Исследования на крупном рогатом скоте показали, что высокая концентрация эстрадиола в фолликулах улучшает развитие ооцитов *in vitro*, а низкий уровень эстрадиола связан с ухудшением этих показателей [123]. Содержание эстрадиола в крови является важным биомаркером эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у человека. Было показано, что высокие уровни эстрадиола связаны с большим числом ооцитов и эмбрионов хорошего качества, но могут снижать выход бластоцист [124-126]. Часто используемым предиктором успешности вспомогательных репродуктивных технологий является соотношение концентрации эстрадиола в крови в день введения хорионического гонадотропина (ХГ) к числу полученных ооцитов (ЭД/ОКК) [127], а также аналогичные показатели, такие как ЭД/фолликул [128] или ЭД/ооцит [124]. Низкие значения ЭД/ОКК или ЭД/ооцит связаны с получением большего числа эмбрионов высокого качества [124, 129]. Установлена отрицательная связь ЭД/ооцит с числом ооцитов, их созреванием и качеством бластоцист [125, 130]. Значения ЭД/ооцит >0,204 пг/мл были связаны с высокими концентрациями эстрадиола и меньшим числом созревших ооцитов, тогда как значения <0,204 пг/мл ассоциированы с лучшим оплодотворением, числом эмбрионов и процентом беременности [130]. Высокие значения ЭД/ооцит (более 400 пг/мл) связаны с меньшим числом извлеченных ооцитов (в среднем 5,9 за сеанс) и более низкими показателями созревания и качества бластоцист. Они также коррелируют с нулевыми сеансами (без ооцитов и эмбрионов) [130]. Однако в одном исследовании связи ЭД/ОКК с результативностью не выявлено [131].

У сельскохозяйственных животных исследования эстрадиола как предиктора результативности технологии ОПУ/ИВП ограничены. У молочных коров на 3-м месяце лактации обнаружена связь между концентрацией эстрадиола и числом яйцеклеток, в то время как на поздней стадии лактации такой связи нет [132]. У помесных мясных телок концентрация эстрадиола в фолликулярной жидкости была ниже у животных с меньшим числом антральных фолликулов (435 против 588 нг/мл,  $p < 0,01$ ) [50]. Концентрация эстрадиола и соотношение эстрадиол/прогестерон (ЭД/ПГ) было выше в фолликулярной жидкости, из которой развились бластоцисты [133]. Концентрация эстрадиола в плазме была выше у коров с большим числом антральных фолликулов (59,2 против 13,6 нг/мл,  $p < 0,05$ ) [121]. Нами были выполнены исследования ассоциаций отношения концентрации эстрадиола-17β (ЭД) в сыворотке крови к числу извлеченных ооцитов (ЭД/ОКК), с показателями результативности аспирации фолликулов (ОПУ) и получения эмбрионов *in vitro* (ИВП) у телок-доноров истобенской породы [133]. Была обнаружена обратная корреляция между показателем ЭД/ОКК и степенью развития бластоцист ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,01$ ). При проведении ОПУ с минимальными значениями ЭД/ОКК ( $0,027 \pm 0,03$ ) зафиксировано достоверно большее количество фолликулов ( $14,75 \pm 0,75$ ), извлеченных ооцитов ( $9,75 \pm 1,49$ ) и жизнеспособных ооцитов ( $7,00 \pm 1,22$ ), а также более высокая частота развития бластоцист ( $39,3 \pm 9,2\%$ ). В результате, в среднем за один сеанс ОПУ получали  $2,75 \pm 1,03$  бластоцисты. В группе с высокими значениями ЭД/ОКК ( $0,258 \pm 0,013$ ) ни один ооцит не достиг стадии бластоцисты. Следовательно, при выборе телок-доноров истобенской породы для ОПУ/ИВП целесообразно отслеживать динамику развития овариальных фолликулов и уровень ЭД в сыворотке крови [133].

Определение концентрации ФСГ в сыворотке крови рассматривается как потенциальный биомаркер для прогнозирования размера популяции фолликулов. Уровень ФСГ отрицательно коррелирует с числом антральных фолликулов у телок молочного [134] и

мясного [135] крупного рогатого скота, а также у нелактующих молочных [50, 121] и лактирующих мясных [136] коров. У голштинских телок с меньшим числом фолликулов (5,7) отмечены более высокие пиковые концентрации ФСГ (0,41 нг/мл) по сравнению с коровами с большим числом фолликулов (11,0; 0,29 нг/мл,  $p < 0,05$ ) [134].

Антимюллеров гормон (АМГ) является важным биомаркером овариального резерва, оцениваемого по числу антральных фолликулов. Он положительно коррелирует с количеством извлекаемых ооцитов и эмбрионов [32, 33]. АМГ принадлежит к семейству TGF- $\beta$  и секретируется гранулезными клетками яичников [137]. Его основные функции включают ингибирование примордиального роста фолликулов и снижение чувствительности к ФСГ преантральных и малых антральных фолликулов [137, 138]. Концентрация АМГ, максимальная в примордиальных и первичных фолликулах, снижается после селекции доминантного фолликула [137]. Исследования на мышах показали, что отсутствие АМГ ускоряет рекрутирование фолликулов, но приводит к их истощению в молодом возрасте [139]. АМГ ингибирует суперстимуляцию ФСГ роста фолликулов [140], а его экспрессия снижается в крупных фолликулах [141]. У зебувидного скота Нелоре средние концентрации АМГ были выше, чем у голштинского скота (0,7 против 0,3 нг/мл) [24]. У голштинского скота уровни АМГ варьируются в зависимости от физиологического состояния [24]. У зебувидного скота концентрация АМГ увеличивается с возрастом с 0,7 нг/мл у препубертальных телок 10-11 месяцев до 1,4 нг/мл у 21-23 месячных телок [24]. Уровень АМГ у крупного рогатого скота остается стабильным в течение полового цикла [142-144].

Исследования показали, что уровень АМГ у крупного рогатого скота тесно связан с числом фолликулов в яичниках. Высокий уровень АМГ коррелирует с большим количеством морфологически полноценных фолликулов (примордиальных, транзиторных, первичных, вторичных и антральных) [145]. Достоверная положительная связь между АМГ и числом фолликулов наблюдалась у скота европейского [121, 146] и зебувидного [146-148] типов. Например, у голштинских телочек с высоким числом антральных фолликулов уровень АМГ был значительно выше, чем у тех, у кого фолликулов было меньше [146]. Аналогичные результаты получены для зебувидного скота породы Нелоре [146]. Уровень АМГ у телок породы Бадфорд остается стабильным между периодами после отъема и до начала репродуктивного использования, что позволяет использовать этот показатель для отбора телок с более ранним половым созреванием [149]. У герефордских телок корреляция между уровнем АМГ в разные периоды была слабой [149].

АМГ является перспективным биомаркером для репродукции крупного рогатого скота благодаря высокой наследуемости ( $h^2=0,43$  при расчете по родословной и  $h^2=0,36$  при расчете с использованием SNP) [150]. Относительно стабильные концентрации АМГ в течение полового цикла, позволяющие проводить забор крови для исследований без учета дня полового цикла, высокая повторяемость между циклами, умеренный уровень наследуемости данного показателя и его связь с числом антральных фолликулов у ряда пород крупного рогатого скота обуславливают актуальность проведения исследований по оценке уровня АМГ в качестве потенциального предиктора результативности вспомогательных репродуктивных технологий, включая число эмбрионов, полученных *in vivo* после полиовуляции, число ОКК, извлеченных посредством OPU, и число эмбрионов, полученных *in vitro*.

Положительная связь между уровнем АМГ и числом IVP-эмбрионов обнаружена у голштинского ( $r=0,36$ ,  $p < 0,001$ ) и зебувидного скота Нелоре ( $r=0,50$ ,  $p < 0,003$ ) [24]. Guerreiro В.М. и соавт. [24] разделили доноров на группы с высоким и низким уровнем АМГ и выявили, что у самок с высоким уровнем АМГ больше УЗИ-видимых фолликулов и извлеченных ОКК. Несмотря на отсутствие различий в доле бластоцист, в группах с высоким АМГ было

получено больше эмбрионов за сеанс OPU. Vernunft A. и соавт. [26] также подтвердили положительную корреляцию уровня АМГ с числом фолликулов, ОКК и IVP-эмбрионов. У корейского скота Ханву высокие концентрации АМГ ассоциировались с большим числом аспирированных фолликулов и эмбрионов [30]. В наших исследованиях, проведенных на лактирующих коровах-донорах тагильской породы, была установлена тенденция повышения числа УЗИ-видимых фолликулов с увеличением концентрации АМГ в сыворотке крови коров-доноров с  $9,20 \pm 1,39$  фолликулов в категории с низким уровнем АМГ ( $0,562 \pm 0,011$  нг/мл) до  $11,67 \pm 1,49$  фолликулов – в категории с высоким уровнем АМГ ( $1,509 \pm 0,033$  нг/мл), при этом данная тенденция наблюдалась как на не овуляторном, так и на овуляторном яичниках. На уровне тенденции установлено большее число пригодных ОКК и полученных бластоцист в категориях с более высокими концентрациями АМГ по сравнению с категориями с более низкими концентрациями АМГ [151]. Приведенные данные подтверждают перспективы использования АМГ как биомаркера для прогнозирования результативности технологии OPU/IVP у крупного рогатого скота [137]. Среди других потенциальных биомаркеров прогнозирования результативности вспомогательных репродуктивных технологий можно отметить кистепептин и ингибин [118]. Таким образом, наличие ряда ассоциаций между содержанием половых гормонов и эффективностью вспомогательных репродуктивных технологий, включая технологию OPU/IVP, у разных пород европейского (*Bos taurus*) и зебувидного (*Bos indicus*) крупного рогатого скота делает актуальным дальнейшее проведение исследований на различных породах крупного рогатого скота с учетом возраста и физиологического состояния доноров, а также технологических режимов их использования.

Приведенные в настоящем обзоре данные показывают, что на результативность технологии OPU/IVP оказывает влияние целый ряд факторов, что обуславливает существенные различия в количестве получаемых OPU-ооцитов и их компетенции к эмбриональному развитию, как между отдельными донорами, так и между различными экспериментами. Для повышения эффективности технологии OPU/IVP необходима разработка стандартных операционных процедур, охватывающих все этапы технологической цепочки и учитывающих весь спектр описанных биологических и технологических факторов. Вместе с тем, практически не исследованными в контексте результативности OPU/IVP остаются генетические особенности доноров, а также факторы эпигенетической природы, включая оценку модулирующего действия кишечной микробиоты. Все это делает актуальным проведение дальнейших исследований в этом направлении.

*Исследования выполнены в рамках реализации программы развития Национального центра генетических ресурсов сельскохозяйственных животных по соглашению с Минобрнауки России от 1 апреля 2026 г. № 075-02-2026-1501.*

### Литература.

1. Pieterse M.C. et al. Transvaginal ultrasound guided follicular aspiration of bovine oocytes // *Theriogenology*. 1991. Vol. 35. P. 19–24.
2. Boni R. Ovum pick-up in cattle: A 25 years retrospective analysis // *Anim. Reproduction*. 2012. Vol. 9 (3). P. 362–369.
3. Smith C. Applications of embryo transfer in animal breeding // *Theriogenology*. 1988. Vol. 29. P. 203–212.
4. Ferré L. et al. Recent advances in bovine in vitro embryo production: Reproductive biotechnology history and methods // *Animal*. 2019. 1 – 14. doi: 10.1017/S1751731119002775.
5. Чинаров Р.Ю., Луканина В.А. Производство эмбрионов крупного рогатого скота с использованием прижизненно получаемых ооцитов: мировые тренды и перспективы (обзор) // *Достижения науки и техники АПК*. 2023. Т. 37. № 9. С. 31 – 38. doi: 10.53859/02352451\_2023\_37\_9\_31.
6. Viana J.H.M. A new milestone has been reached: transfers of IVP embryos were over one million worldwide // *Embryo Technology Newsletter*. 2022. Vol. 40 (4). P. 22–40.
7. Столповский Ю.А., Захаров-Гезехус И.А. Проблема сохранения генофондов domesticированных животных // *Вавиловский журн. генетики и селекции*. 2017. Т. 21. № 4. С. 477 – 486. Doi: 10.18699/VJ17.266.

8. Станишевская О.И., Черепанов С.В., Силукова Ю.Л. Организационные аспекты сохранения генетических ресурсов сельскохозяйственных животных: мировой опыт // Генетика и разведение животных. 2017. № 3. С. 3 – 11.
9. Sirard M.-A. et al. Contribution of the oocyte to embryo quality // *Theriogenology*. 2006. Vol. 65. P. 126 – 136.
10. Velazquez M.A. Nutritional Strategies to Promote Bovine Oocyte Quality for In Vitro Embryo Production: Do They Really Work? // *Vet. Sci.* 2023. Oct. 4. Vol. 10 (10). P. 604. doi: 10.3390/vetsci10100604.
11. Barceló-Fimbres M. et al. Improving in vitro maturation and pregnancy outcome in cattle using a novel oocyte shipping and maturation system not requiring a CO<sub>2</sub> gas phase // *Theriogenology*. 2015. Vol. 84. P. 109 – 117. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.02.020.
12. Gamarra G. et al. Dietary propylene glycol and in vitro embryo production after ovum pick-up in heifers with different anti-Müllerian hormone profiles // *Reprod. Fertil. Dev.* 2015. Vol. 27. P. 1249 – 1261. doi: 10.1071/RD14091.
13. Soares A.C.S. et al. Synchronization of germinal vesicle maturity improves efficacy of in vitro embryo production in Holstein cows // *Theriogenology*. 2020. Vol. 154. P. 53 – 58. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.05.030.
14. Hayden C.B. et al. Synchronization of follicle wave emergence before ovarian superstimulation with FSH and ovum pick-up improves in vitro embryo production in pregnant heifers // *Theriogenology*. 2022. Vol. 188. P. 71 – 78. doi: 10.1016/j.theriogenology.2022.05.017.
15. Sanei M. et al. The relationship between bovine blastocyst formation in vitro and follicular fluid amino acids // *Theriogenology*. 2023. Vol. 206. P. 197 – 204. doi: 10.1016/j.theriogenology.2023.05.016.
16. Simmons R. et al. Enhanced progesterone support during stimulated cycles of transvaginal follicular aspiration improves bovine in vitro embryo production // *Theriogenology*. 2023. Vol. 199. P. 77 – 85. doi: 10.1016/j.theriogenology.2023.01.003.
17. Vieira L.M. et al. Superstimulation prior to the ovum pick-up to improve in vitro embryo production in lactating and non-lactating Holstein cows // *Theriogenology*. 2014. Vol. 82 (2). P. 318 – 324. (doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.04.013).
18. Vieira L.M. et al. Efficacy of a single intramuscular injection of porcine FSH in hyaluronan prior to ovum pick-up in Holstein cattle // *Theriogenology*. 2016. Vol. 85. P. 877 – 886. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.10.036.
19. Tutt D.A.R. et al. Analysis of bovine blastocysts indicates ovarian stimulation does not induce chromosome errors, nor discordance between inner-cell mass and trophectoderm lineages // *Theriogenology*. 2021. Vol. 161. P. 108 – 119. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.11.021.
20. Grimard B. et al. Postpartum variations of plasma IGF and IGFBPs, oocyte production and quality in dairy cows: Relationships with parity and subsequent fertility // *Reprod. Domest. Anim.* 2013. Vol. 48. P. 183 – 194. doi: 10.1111/j.1439-0531.2012.02127.x.
21. Merton J.S. et al. Cysteamine supplementation during in vitro maturation of slaughterhouse- and opu-derived bovine oocytes improves embryonic development without affecting cryotolerance, pregnancy rate, and calf characteristics // *Theriogenology*. 2013. Vol. 80. P. 365 – 371. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.04.025.
22. Galli C. et al. Ovum pick up, intracytoplasmic sperm injection and somatic cell nuclear transfer in cattle, buffalo and horses: From the research laboratory to clinical practice // *Theriogenology*. 2014. Vol. 81. P. 138 – 151. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.09.008.
23. Moallem U. et al. Dietary  $\alpha$ -linolenic acid from flaxseed oil improved folliculogenesis and IVF performance in dairy cows, similar to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids from fish oil // *Reproduction*. 2013. Vol. 146. P. 603 – 614. doi: 10.1530/REP-13-0244.
24. Guerreiro B.M. et al. Plasma anti-müllerian hormone: An endocrine marker for in vitro embryo production from *Bos taurus* and *Bos indicus* donors // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2014. Vol. 49. P. 96 – 104. doi: 10.1016/j.domaniend.2014.07.002.
25. Gimenes L.U. et al. The interval between the emergence of pharmacologically synchronized ovarian follicular waves and ovum pickup does not significantly affect in vitro embryo production in *Bos indicus*, *Bos taurus*, and *Bubalus bubalis* // *Theriogenology*. 2015. Vol. 83. P. 385 – 393. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.09.030.
26. Vernunft A. et al. Anti-Muellerian hormone levels in plasma of Holstein-Friesian heifers as a predictive parameter for ovum pick-up and embryo production outcomes // *J. Reprod. Dev.* 2015. Vol. 61. P. 74 – 79. doi: 10.1262/jrd.2014-091.
27. Gutiérrez-Añez J.C. et al. Melatonin enhances in vitro developmental competence of cumulus-oocyte complexes collected by ovum pick-up in prepubertal and adult dairy cattle // *Theriogenology*. 2021. Vol. 161. P. 285 – 293. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.12.011.
28. Serbetci I. et al. Impact of negative energy balance and postpartum diseases during the transition period on oocyte quality and embryonic development in dairy cows // *Front. Vet. Sci.* 2024. Jan. 5. Vol. 10. P. 1328700. doi: 10.3389/fvets.2023.1328700.
29. Sprícigo J.F.W. et al. Effects of Different Maturation Systems on Bovine Oocyte Quality, Plasma Membrane Phospholipid Composition and Resistance to Vitrification and Warming // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10: e0130164. doi: 10.1371/journal.pone.0130164.

30. Ghanem N. et al. The anti-Müllerian hormone profile is linked with the in vitro embryo production capacity and embryo viability after transfer but cannot predict pregnancy outcome // *Reprod. Domest. Anim.* 2016. Vol. 51. P. 301 – 310.
31. Oikawa T., Itahashi T., Numabe T. Improved embryo development in Japanese black cattle by in vitro fertilization using ovum pick-up plus intracytoplasmic sperm injection with dithiothreitol // *J. Reprod. Dev.* 2016. Vol. 62. P. 11 – 16. doi: 10.1262/jrd.2015-067.
32. dos Santos G.M.G. et al. High numbers of antral follicles are positively associated with in vitro embryo production but not the conception rate for FTAI in Nelore cattle // *Anim. Reprod. Sci.* 2016. Vol. 165. P. 17 – 21. doi: 10.1016/j.anireprosci.2015.11.024.
33. Monteiro F.M. et al. Beef donor cows with high number of retrieved COC produce more in vitro embryos compared with cows with low number of COC after repeated ovum pick-up sessions // *Theriogenology.* 2017. Vol. 90. P. 54 – 58. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.11.002.
34. Sakagami N. et al. Production of Japanese Black calves by the transfer of embryos developed from in vitro-fertilized oocytes derived by ovum pick up and matured in culture with the mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor U0126 // *J. Vet. Med. Sci.* 2019. Vol. 81. P. 379 – 382. doi: 10.1292/jvms.18-0460.
35. Garcia S.M. et al. Synchronization of stage of follicle development before OPU improves embryo production in cows with large antral follicle counts // *Anim. Reprod. Sci.* 2020. Vol. 221. P. 106601. doi: 10.1016/j.anireprosci.2020.106601.
36. Estrada-Cortés E. et al. Programming of postnatal phenotype caused by exposure of cultured embryos from Brahman cattle to colony-stimulating factor 2 and serum // *J. Anim. Sci.* 2021a. Vol. 99: skab180. doi: 10.1093/jas/skab180.
37. Estrada-Cortés E. et al. Choline acts during preimplantation development of the bovine embryo to program postnatal growth and alter muscle DNA methylation // *FASEB J.* 2021b. Vol. 35: e21926. doi: 10.1096/fj.202100991R.
38. Saleem M. et al. Effect of three schemes of ovum pick-up on the follicular dynamics, gene expression, and in-vitro developmental competence of oocytes in Sahiwal cattle // *Reprod. Domest. Anim.* 2022. Oct. Vol. 57 (10). P. 1230 – 1243. doi: 10.1111/rda.14198.
39. Saleem M. et al. Influence of endometritis on the follicular dynamics, recovery, quality, gene expression, nuclear maturation and in-vitro developmental competence of oocytes in Sahiwal cattle // *Reprod. Domest. Anim.* 2023. Vol. 58. P. 207 – 218. doi: 10.1111/rda.14138.
40. Tomita K. et al. Effects of short-term dietary supplementation on the number of ovarian follicles, quantity and quality of oocytes, and in vitro embryo production in Japanese Black cows // *J. Reprod. Dev.* 2023. Vol. 69. P. 65 – 71. doi: 10.1262/jrd.2022-103.
41. Heape W. The sexual season on mammals and the relation of the proestrus to menstruation // *Quarterly journal of microscopical science.* 1901. Vol. 44. P.1 – 70.
42. Студенцов А.П. Ветеринарное акушерство и гинекология. М.: Сельхозгиз, 1953. 502 с.
43. Студенцов А.П. К учению о половом цикле у сельскохозяйственных животных // *Сов. зоотехния.* 1953. № 4. С. 69 – 78.
44. Грачев В.С. О некоторых теоретических вопросах в области воспроизводства сельскохозяйственных животных // *Сборник науч. тр. по материалам междунар. науч.-практ. конф. «Научное обеспечение развития АПК в условиях импортозамещения».* СПб.: СПбГАУ, 2020. Т. 1. С. 172 – 176.
45. Студенцов А.П. и др. Акушерство, гинекология и биотехника размножения животных. М.: Колосс, 2005. 512 с.
46. Нежданов А.Г. и др. Изменение пероксидного и эндокринного статуса телок в процессе становления половой и физиологической зрелости // *Вестн. Рос. акад. с.-х. наук.* 2012. № 3. С. 69 – 70.
47. Сарсадских А.А., Абрамов С.В. Регуляция воспроизводства крупного рогатого скота с помощью гормональных препаратов на основе бусерелина и D-клопростенола // *Молоч. и мясн. скотоводство.* 2015. № 3. С. 29 – 32.
48. Kanitz W. et al. Comparative aspects of follicular development, follicular and oocyte maturation and ovulation in cattle and pigs // *Achieves of Animal Breeding, Dummerstorf.* 2001. Vol. 44 (special issue). P. 9 – 23.
49. Wilhelm K. Follicular dynamic and ovulation in cattle: A review // *Archive Tierzucht, Dummerstorf.* 2003. Vol. 46 (2). P. 187 – 198.
50. Mossa F. et al. Inherent capacity of the pituitary gland to produce gonadotropins is not influenced by the number of ovarian follicles  $\geq$  3 mm in diameter in cattle // *Reprod. Fert. Dev.* 2010. Vol. 22. P. 550 – 557.
51. Mossa F. et al. Low numbers of ovarian follicles  $\geq$  3 mm in diameter are associated with low fertility in dairy cows // *J. Dairy Sci.* 2012. Vol. 95. P. 2355 – 2361.
52. Russe I. Oogenesis in cattle and sheep // *Bibl. Anat.* 1983. Vol. 24. P. 77 – 92.
53. Erickson B.H. Development and senescence of the postnatal bovine ovary // *J. Anim. Sci.* 1966. Vol. 25. P. 800 – 805.
54. Evans A.C. et al. Effects of maternal environment during gestation on ovarian folliculogenesis and consequences for fertility in bovine offspring // *Reprod. Domest. Anim.* 2012. Vol. 47 (Suppl 4). P. 31 – 37.

55. Sharma P. et al. Ovarian follicular dynamics in cattle: a comprehensive review // *Clinical Theriogenology*. 2026. 18. <https://doi.org/10.58292/CT.v18.12843>.
56. Гавриченко Н.И., Турчанова Л.Н. Особенности течения фолликулогенеза в период полового цикла в яичниках коров с различным уровнем плодовитости // *Актуальные пробл. интенсив. развития животноводства*. 2014. № 17 (2). С. 193 – 198.
57. Bó G.A., Baruselli P.S., Martínez M.F. Pattern and manipulation of follicular development in *Bos indicus* cattle // *Anim. Reprod. Sci.* 2003. Oct. 15. Vol. 78 (3-4). P. 307 – 26. doi: 10.1016/s0378-4320(03)00097-6.
58. Sood P. et al. Effect of ovarian follicular wave pattern and endocrine characteristics on pregnancy outcome in cows // *Reprod. Domest. Anim.* 2022. Vol. 57 (3). P. 321 – 332. doi: 10.1111/rda.14064.
59. Hadiya K.K. et al. Follicular dynamics during oestrous cycle in post pubertal and postpartum Gir cattle // *Indian J. Anim. Reprod.* 2016. Vol. 37 (1). P. 1 – 4.
60. Imron M. et al. Follicular dynamics and repeatability of follicular wave development in Peranakan Ongole cattle // *J. Ilmu Ternak dan Veteriner*. 2016. Vol. 21. P. 26 – 33. doi: [10.14334/jitv.v21i1.1349](https://doi.org/10.14334/jitv.v21i1.1349).
61. Muraya J. et al. Characterization of follicular dynamics in the Kenyan Boran cow // *Int J. Vet. Sci.* 2015. Vol. 4. P. 206 – 210.
62. Noseir W.M. Ovarian follicular activity and hormonal profile during estrous cycle in cows: the development of 2 versus 3 waves // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. Jun. 21. Vol. 1. P. 50. doi: 10.1186/1477-7827-1-50.
63. Satheskumar S. et al. Comparative analysis of follicular and luteal dynamics in oestrous cycles of buffaloes and crossbred cattle // *Buf Bull.* 2012. Vol. 30. P. 148 – 156. DOI: doi: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72064-1.
64. Sakhong D. et al. Ovarian follicular patterns and hormonal profile in Thai native cattle (*Bos indicus*) // *Thai J. Vet Med.* 2011. Vol. 41. P. 439 – 447. DOI: 10.56808/2985-1130.2335.
65. Gaur M., Purohit G.N. Follicular dynamics in Rathi (*Bos indicus*) cattle // *Vet. Arhiv.* 2007. Vol. 77. P. 177 – 186.
66. Santos Filho A. et al. Ovarian follicular dynamics of five-eighths Girolando cows // *Reprod. Domest. Anim.* 2001. Vol. 36 (3-4). P. 207 – 10. doi: 10.1046/j.1439-0531.2001.00300.x.
67. Кузьмич П.Г. и др. Особенности функциональных нарушений яичников у молочных коров после родов и эффективность использования простагландиновой программы для индукции половой охоты // *Ученые записки УО ВГАВМ*. 2022. Т. 58 (2). С. 17 – 23. doi: 10.52368/2078-0109-58-2-23-26.
68. Brevini-Gandolfi T.A., Gandolfi F. The maternal legacy to the embryo: cytoplasmic components and their effects on early development // *Theriogenology*. 2001. Vol. 55. P. 1255 – 1276.
69. Dieleman S.J. et al. Effects of in vivo prematuration and in vivo final maturation on developmental capacity and quality of pre-implantation embryos // *Theriogenology*. 2002. Vol. 57. P. 5 – 20.
70. Seneda M.M. et al. Relationship between follicle size and ultrasound-guided transvaginal oocyte recovery // *Anim. Reprod. Sci.* 2001. Vol. 67. P. 37 – 43.
71. Senger P.L. Female Cow Hormones: Description and Function // In: *Pathways to pregnancy and parturition*. 2005.
72. Lamb G.C. et al. Reproductive endocrinology and hormonal control of the estrous cycle // *The Bovine Practitioner*. 2010, Vol. 44. № 1. P. 18 – 26. doi: 10.21423/bovine-vol44no1p18-26.
73. Moorey S.E., Hessock E.A, Edwards J.L. Preovulatory follicle contributions to oocyte competence in cattle: importance of the ever-evolving intrafollicular environment leading up to the luteinizing hormone surge // *J. Anim. Sci.* 2022. Jul. 1. Vol. 100 (7): skac153. doi: 10.1093/jas/skac153.
74. Чинаров Р.Ю. Развитие технологии прижизненного получения ооцитов у коров: современное состояние и направления исследований: (обзор) // *С.-х. биология*. 2024. Т. 59. № 2. С. 194 – 220. doi: 10.15389/agrobiology.2024.2.194rus.
75. Чинаров Р.Ю., Луканина В.А. Влияние технических параметров на результативность прижизненного получения ооцитов у телок симментальской породы // *Достижения науки и техники АПК*. 2022. Т. 36. № 1. С. 46 – 50. doi: 10.53859/0235-2451\_2022\_36\_1\_46.
76. Чинаров Р.Ю. и др. Определение оптимальной стадии полового цикла для проведения трансвагинальной УЗИ-ассистированной пункции фолликулов у лактирующих коров генофондной тагильской породы // *Молоч. и мясн. скотоводство*. 2023. № 5. С. 24 – 27. doi: 10.33943/MMS.2023.50.14.004.
77. Hagemann L.J. et al. Development during single IVP of bovine oocytes from dissected follicles: interactive effects of estrous cycle stage, follicle size and atresia // *Mol. Reprod. Dev.* 1999. Vol. 53. P. 451 – 458.
78. Hendriksen P.J. et al. Effect of different stages of the follicular wave on in vitro developmental competence of bovine oocytes // *Theriogenology*. 2004. Vol. 61. P. 909 – 920.
79. Demissie T. et al. Effect of follicular ablation and gonadotropin priming on the recovery and quality of oocytes in Boran cows // *Int J. Vet. Sci. Res.* 2021. Vol. 7 (2). P. 138 – 143. doi: 10.17352/ijvsr.000093.
80. Gonçalves G.D. et al. Relationship between the time of OPU and in vitro embryo production // *Anim. Reprod.* 2022. Vol. 19 (2 spe): e22077.
81. Pavlok A., Lucas-Hahn A., Niemann H. Fertilization and developmental competence of bovine oocytes derived from different categories of antral follicles // *Mol. Reprod. Dev.* 1992. Vol. 31. P. 63 – 67.

82. Blondin P., Sirard M.A. Oocyte and follicular morphology as determining characteristics for developmental competence in bovine oocytes // *Mol. Reprod. Dev.* 1995. Vol. 41. P. 54 – 62.
83. Lonergan P. et al. Effect of follicle size on bovine oocyte quality and developmental competence following maturation, fertilization, and culture in vitro // *Mol. Reprod. Dev.* 1994. Vol. 37. P. 48 – 53.
84. Qi M. et al. Transvaginal ultrasound guided Ovum Pick-up (OPU) in cattle // *J. Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering.* 2013. Vol. 18. P. 118.
85. Чинаров Р.Ю. и др. Результативность получения ооцитов коров при использовании различных временных режимов трансвагинальной пункции фолликулов // *Достижения науки и техники АПК.* 2020. Т. 34. № 2. С. 57 – 60. doi: 10.24411/0235-2451-2020-10212.
86. Голубец Л.В. Эффективность различных режимов использования доноров при получении эмбрионов крупного рогатого скота in vitro в системе трансвагинальной аспирации ооцитов (ТАО) // *Ученые записки УО ВГАВМ.* 2021. Т. 57. Вып. 2. С. 87 – 91. doi: 10.52368/2078-0109-2021-57-2-87-91.
87. Chaubal S.A. et al. Comparison of different transvaginal ovum pick-up protocols to optimise oocyte retrieval and embryo production over a 10-week period // *Theriogenology.* 2006. Vol. 65. P. 1631 – 1648.
88. Lopes A.S. et al. Effect of days post-partum, breed and ovum pick-up scheme on bovine oocyte recovery and embryo development // *Reproduction of Domestic Animals.* 2006. Vol. 41. P. 196 – 203.
89. Li F. et al. Collection of oocytes through transvaginal ovum pick-up for in vitro embryo production in Nanyang Yellow cattle // *Reproduction of Domestic Animals.* 2007. Vol. 42. P. 666 – 670.
90. Чинаров Р.Ю., Луканина В.А., Сингина Г.Н. Влияние различной интенсивности сессий трансвагинальной пункции фолликулов яичников на прижизненное получение ооцитов у коров // *Молоч. и мясн. скотоводство,* 2023. № 3. С. 33 – 37. doi: 10.33943/MMS.2023.15.29.006.
91. Чинаров Р.Ю. и др. Влияние интервала между сеансами OPU на результативность получения ооцитов при интенсивном использовании доноров у крупного рогатого скота различных пород // *Аграр. наука.* 2025. № 4. С. 95 – 100. doi: 10.32634/0869-8155-2025-393-04-95-100.
92. Ongaratto F.L. et al. Effect of follicle wave synchronization and gonadotropin treatments on the number and quality of cumulus-oocyte complex obtained by ultrasound-guided ovum pick-up in beef cattle // *Anim. Reprod.* 2015. Vol. 12 (4). P. 876 – 883.
93. Imai K. et al. Follicular growth, subsequent Ovum Pick-Up, and dominant follicle removal in cows // *Reproduction, Fertility and Development.* 2006. Vol. 18. P. 246 – 246. doi: 10.1071/RDv18n2Ab277.
94. Fernandes C.A.D.C. et al. Hormonal protocols for in vitro production of Zebu and taurine embryos // *Pesq. Agropec. Bras.* 2014. Vol. 49. P. 813 – 817.
95. Cavalieri F.L.B. et al. Improvement of bovine in vitro embryo production by ovarian follicular wave synchronization prior to ovum pick-up // *Theriogenology.* 2018. Vol. 117. P. 57 – 60. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.11.026.
96. Caccia M., Bo G.A. Follicle wave emergence following treatment of CIDR-B implanted beef heifers with estradiol benzoate and progesterone // *Theriogenology.* 1998. Vol. 49. P. 34. (abstract).
97. Araujo R.R. et al. Role of follicular estradiol-17beta in timing of luteolysis in heifers // *Biol. Reprod.* 2009. Vol. 81. P. 426 – 437.
98. Hidaka T. et al. Estradiol benzoate treatment before ovum pick-up increases the number of good quality oocytes retrieved and improves the production of transferable embryos in Japanese Black cattle // *Veterinary and Animal Science.* 2018. Vol. 5. P. 1 – 6. DOI: 10.1016/j.vas.2018.02.001.
99. Taghizadeh E. et al. Estrogens improve the pregnancy rate in cattle: A review and meta-analysis // *Theriogenology.* 2024. May. Vol. 220. P. 35 – 42. doi: 10.1016/j.theriogenology.2024.03.005.
100. Bihon A., Assefa A., González-Redondo P. Prostaglandin based estrus synchronization in cattle: A review // *Cogent Food & Agriculture.* 2021. Vol. 7 (1). <https://doi.org/10.1080/23311932.2021.1932051>.
101. Bó G.A., Mapletoft R.J. Historical perspectives and recent research on superovulation in cattle // *Theriogenology.* 2014. Vol. 81. P. 38 – 48.
102. Murphy B.D., Martinuk S.D. Equine chorionic gonadotropin // *Endocr. Rev.* 1991. Vol. 12. P. 27 – 44.
103. Moor R., Kruij T., Green D. Intraovarian control of folliculogenesis: limits to superovulation? // *Theriogenology.* 1984. Vol. 21. P. 103 – 116.
104. Сингина Г.Н., Чинаров Р.Ю., Шедова Е.Н. Влияние количества повторяющихся процедур OPU на эффективность получения in vitro эмбрионов у ярославской породы крупного рогатого скота // *Достижения науки и техники АПК.* 2023. № 11 (37). С. 59 – 64. doi: 10.53859/02352451\_2023\_37\_11\_59.
105. Чинаров Р.Ю., Луканина В.А., Сингина Г.Н. Влияние периода серии OPU на паттерн развития овариальных фолликулов и извлечение ооцитов у телок-доноров голштинской породы // *Достижения науки и техники АПК,* 2025. Т. 39. № 2. С. 63 – 68. doi: 10.53859/02352451\_2025\_39\_2\_63.
106. Kang S.-S. et al. Recovery Efficiency of Cumulus Oocyte Complexes (COCs) according to Collection Frequency for Ovum Pick-up (OPU) Method in Hanwoo Cow // *J. of Animal Reproduction and Biotechnology.* 2019. Vol. 34 (4). P. 300 – 304. DOI: 10.12750/JARB.34.4.300.

107. Mazzoni G. et al. Identification of potential biomarkers in donor cows for in vitro embryo production by granulosa cell transcriptomics // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12 (4): e0175464. doi: 10.1371/journal.pone.0175464.
108. Чинаров Р.Ю. и др. Связь биохимических показателей сыворотки крови с фолликулярным паттерном яичников и результативностью ОПУ у телок-доноров (*Bos Taurus L.*) истобенской породы // *С.-х. биология*. 2024. Т. 59. № 4. С. 704 – 720. doi: 10.15389/agrobiology.2024.4.704rus.
109. Kowsar R. et al. Multistep analysis reveals the relationship between blood indices at the time of ovum pick-up and in vitro embryo production in heifers // *Theriogenology*. 2021. Vol. 159. P. 153 – 164. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.10.026.
110. Leroy J.L.M.R. et al. Nutrition and maternal metabolic health in relation to oocyte and embryo quality: critical views on what we learned from the dairy cow model // *Reprod. Fertil. Dev.* 2015. Vol. 27 (4). P. 693 – 703. (doi: 10.1071/RD14363).
111. Smuts M.P. et al. Serum albumin concentration of donor cows as an indicator of developmental competence of oocytes // *Theriogenology*. 2019. Vol. 125. P. 184 – 92. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.09.002.
112. Kang S.S. et al. Nutrient requirements in Hanwoo cows with artificial insemination: effects on blood metabolites and embryo recovery rate // *J. Anim. Sci. Technol.* 2020. Jul. Vol. 62 (4). P. 449 – 459. doi: 10.5187/jast.2020.62.4.449.
113. Rhoads M.L. et al. Detrimental effects of high plasma urea nitrogen levels on viability of embryos from lactating dairy cows // *Anim. Reprod. Sci.* 2006. Vol. 91. P. 1 – 10. doi: 10.1016/j.anireprosci.2005.02.009.
114. Santos P. et al. Effects of plasma urea nitrogen levels on the bovine oocyte ability to develop after in vitro fertilization // *Reprod. Domest. Anim.* 2009. Vol. 44. P. 783 – 787. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01075.x.
115. Liu H. et al. Fibronectin protected bovine preantral follicles from the deleterious effects of Kisspeptin // *Theriogenology*. 2020. Vol. 161. P. 301 – 312. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.12.017.
116. Pradhan R. et al. Effect of total cholesterol, glucose and blood urea nitrogen on embryo quality in post-partum superovulated suckling Japanese Black cattle // *Reprod. Med. Biol.* 2008. Vol. 7. P. 55 – 62. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0578.2008.00201.x>.
117. Wathes D.C. et al. Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow // *Theriogenology*. 2007. Vol. 68. P. S232 – 41. doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.04.006.
118. Чинаров Р.Ю. Репродуктивные биомаркеры коров – современное состояние исследований и перспективы // *С.-х. биология*. 2025. Т. 60. № 4. С. 581 – 603. doi: 10.15389/agrobiology.2025.4.581rus.
119. Nawaz M. et al. Exogenous progesterone-dependent modulation in the follicular dynamics of *Bos indicus* cattle undergoing repeated ovum pick-up sessions // *Reprod in Domestic Animals*. 2022. Vol. 57 (1). P. 55 – 63. doi: 10.1111/rda.14028.
120. Pfeifer L.F.M. et al. Effect of circulating progesterone on in vitro developmental competence of bovine oocytes // *Anim. Reprod.* 2009. Vol. 6. № 3. P. 473 – 480.
121. Sakaguchi K. et al. Relationships between the antral follicle count, steroidogenesis, and secretion of follicle-stimulating hormone and anti-Müllerian hormone during follicular growth in cattle // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019. Vol. 17. № 1. P. 88. doi: 10.1186/s12958-019-0534-3.
122. Sood P. et al. Preovulatory follicle characteristics and oocyte competence in repeat breeder dairy cows // *J. Dairy Sci.* 2017. Vol. 100. № 11. P. 9372 – 9381. doi: 10.3168/jds.2017-12973.
123. Araki N. et al. Relationships among follicular fluid Estradiol-17 $\beta$  concentration, morphology of cumulus-oocyte complex and developmental capacity of individually matured, fertilized and cultured bovine oocytes in vitro // *J. of Reproduction and Development*. 1998. Vol. 44. № 4. P. 359 – 365.
124. Taheri F. et al. The determination of estradiol to cumulus oocyte complex (COC) number ratio: does it predict the outcomes of ART cycles? // *J. Reprod. Infertil.* 2020. Vol. 21. № 1. P. 11 – 16.
125. Malathi A., Balakrishnan S., Lanshmi B.S. Correlation between estradiol levels on day of HCG trigger and the number of mature follicles, number of oocytes retrieved, and the number of mature oocytes (M2) after oocyte aspiration in ICSI cycles // *Middle East Fertil. Soc. J.* 2021. Vol. 26. P. 34. doi: 10.1186/s43043-021-00080-5.
126. Berger M. et al. Estradiol to progesterone ratio is not a predictor of oocyte maturity at time of ovulation trigger // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2022. Vol. 39. P. 1667 – 1672. doi: 10.1007/s10815-022-02491-3.
127. Loumaye E. et al. Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome // *Fertil Steril.* 1997. Vol. 67. № 5. P. 889 – 899.
128. Orvieto R. et al. The influence of estradiol/follicle and estradiol/oocyte ratios on the outcome of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization // *Gynecological Endocrinology*. 2007. Vol. 23. № 2. P. 72 – 75. doi: 10.1080/09513590601137137.
129. Aslih N. et al. More is not always better-lower estradiol to mature oocyte ratio improved IVF outcomes // *Endocr. Connect.* 2021. Vol. 10. № 2. P. 146 – 153. doi: 10.1530/EC-20-0435.x.
130. Li S. et al. High estradiol per retrieved oocyte level predicts poor IVF outcome in patients with less than 15 oocytes // *Fertility and Sterility*. 2021. Vol. 166. № 3. E. 240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.646.

131. Vaughan D. et al. Serum estradiol : oocyte ratio as a predictor of reproductive outcome: an analysis of data from >9000 IVF cycles in the Republic of Ireland // *J. of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016. Vol. 33. № 4. P. 481 – 488. doi: 10.1007/s10815-016-0664-x.
132. Argov N., Arav A., Sklan D. Number of oocytes obtained from cows by OPU in early, but not late lactation increased with plasma insulin and estradiol concentrations and expression of mRNA of the FSH receptor in granulosa cells // *Theriogenology*. 2004. Vol. 61. № 5. P. 947 – 962. doi: 10.1016/j.theriogenology.2003.07.014.
133. Чинаров Р.Ю. и др. Отношение концентрации экстрадиола-17 $\beta$  в сыворотке крови к числу ооцитов как предиктор результативности OPU у телок-доноров истобенской породы // *Ветеринария и кормление*. 2025. № 1. С. 87 – 91. doi: 10.30917/АТТ-VK-1814-9588-2025-1-18.
134. Haughian J.M. et al. Relationships between FSH patterns and follicular dynamics and the temporal associations among hormones in natural and GnRH-induced gonadotropin surges in heifers // *Reproduction*. 2004. Vol. 127. P. 23 – 33.
135. Ireland J.J. et al. Follicle numbers are highly repeatable within individual animals but are inversely correlated with FSH concentrations and the proportion of good-quality embryos after ovarian stimulation in cattle // *Hum. Reprod*. 2007. Vol. 22. P. 1687 – 1695.
136. Singh J. et al. A simple ultrasound test to predict the superstimulatory response in cattle // *Theriogenology*. 2004. Vol. 62. P. 227 – 243.
137. Umer S. et al. Could It Be Used as A Biomarker for Fertility and Superovulation in Domestic Animals? // *Genes*. 2019. 10: 1009. doi: 10.3390/genes10121009.
138. Dewailly D. et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women // *Hum. Reprod. Update*. 2014. Vol. 20. P. 370 – 385. doi: 10.1093/humupd/dmt062.
139. Durlinger A.L. et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary // *Endocrinology*. 1999. Vol. 140. P. 5789 – 5796.
140. Durlinger A.L.L. et al. Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary // *Endocrinology*. 2001. Vol. 142. P. 4891–4899.
141. Monniaux D. et al. Regulation of anti-Müllerian hormone production in domestic animals // *Reprod. Fertil. Dev*. 2012. Vol. 25. P. 1–16. doi: 10.1071/RD12270.
142. El-Sheikh Ali H. et al. Plasma anti-Müllerian hormone as a biomarker for bovine granulosa-theca cell tumors: Comparison with immunoreactive inhibin and ovarian steroid concentrations // *Theriogenology*. 2013. Vol. 80. P. 940–949. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.07.022.
143. Rico C. et al. Anti-Müllerian hormone is an endocrine marker of ovarian gonadotropin-responsive follicles and can help to predict superovulatory responses in the cow // *Biol. Reprod*. 2009. Vol. 80. P. 50–59.
144. Pfeiffer K.E., Jury L.J., Larson J.E. Determination of anti-Müllerian hormone at estrus during a synchronized and a natural bovine estrous cycle // *Domest. Anim. Endocrinol*. 2014. Vol. 46. P. 58–64. doi: 10.1016/j.domaniend.2013.05.004.
145. Ireland J.L.H. et al. Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle // *Biol. Reprod*. 2008. Vol. 79. P. 1219–1225. doi: 10.1095/biolreprod.108.071670.
146. Batista E.O. et al. Plasma antimullerian hormone as a predictor of ovarian antral follicular population in *Bos indicus* (Nelore) and *Bos taurus* (Holstein) heifers // *Reprod. Domest. Anim*. 2014. Vol. 49. № 3. P. 448–452. doi: 10.1111/rda.12304.
147. Baldrighi J.M. et al. Anti-Mullerian Hormone Concentration and Antral Ovarian Follicle Population in Murrah Heifers Compared to Holstein and Gyr Kept Under the Same Management // *Reprod. Domest. Anim*. 2014. Vol. 49. P. 1015–1020.
148. Stojisin-Carter A. et al. Systemic and local anti-Mullerian hormone reflects differences in the reproduction potential of Zebu and European type cattle // *Animal Reproduction Science*. 2016. Vol. 167. P. 51–58. doi: 10.1016/j.anireprosci.2016.02.003.
149. Santa Cruz R., Cushman R.A., Viñoles C. Antral follicular count is a tool that may allow the selection of more precocious Bradford heifers at weaning // *Theriogenology*. 2018. Vol. 119. P. 35 – 42. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.06.010.
150. Nawaz M.Y. et al. Genomic heritability and genome-wide association analysis of anti-Müllerian hormone in Holstein dairy heifers // *J. Dairy Sci*. 2018. Vol. 101. P. 8063 – 8075. doi: 10.3168/jds.2018-14798.
151. Чинаров Р.Ю. и др. Связь уровня антимюллерова гормона в сыворотке крови с числом фолликулов и извлеченных ооцитов у лактирующих коров-доноров тагильской породы // *Достижения науки и техники АПК*. 2024. Т. 38. №. 4. С. 51–56. doi: 10.53859/02352451\_2024\_38\_4\_51.