Проблемы репродукции
2025, Т. 31, №2, с. 17–27
https://doi.org/10.17116/repro20253102117

Russian Journal of Human Reproduction
2025, vol. 31, no.2, pp. 17–27
https://doi.org/10.17116/repro20253102117

Нутриентный статус фолликулярной жидкости и сыворотки крови у женщин с бесплодием как маркер качества эмбрионов. Пилотное исследование

© Т.С. ЖЕРНАКОВА, О.Н. БЕСПАЛОВА, Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ, И.О. КРИХЕЛИ, Ю.П. МИЛЮТИНА, Е.М. КОМАРОВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Поиск перспективных биомаркеров в фолликулярной жидкости является современным подходом к прогнозированию качества эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель исследования. Определить состав биохимического и нутриентого профилей фолликулярной жидкости и сыворотки крови у женщин с бесплодием и оценить его влияние на качество полученных эмбрионов.

Материал и методы. Проведено пилотное проспективное когортное исследование с включением 26 пациенток в возрасте от 27 до 44 лет, проходивших лечение бесплодия в отделении ВРТ ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта» с июня 2023 г. по сентябрь 2023 г. Критерии включения: первичное и вторичное бесплодие. Критерии исключения: противопоказания к применению методов ВРТ. Образцы фолликулярной жидкости (ФЖ) и сыворотки крови, полученные в день пункции фолликулов, исследовали по 26 показателям: витамины B_{12}, B_9, D, магний, фосфор, железо, медь, цинк, общий кальций, гомоцистеин, глюкоза, общий белок, альбумин, мочевина, мочевая кислота, креатинин, холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ферритин, трансферрин, латентная железосвязывающая способность, общая железосвязывающая способность, коэффициент насыщения трансферрина железом, цистатин С, С-реактивный белок (СРБ), альбумин-глобулиновое соотношение. Пациентки разделены на 2 группы в зависимости от морфологических характеристик полученных эмбрионов: 1-я группа — женщины с эмбрионами оптимального качества; 2-я группа — женщины с эмбрионами неоптимального качества.

Результаты. Уровни гомоцистеина, витамина B_{12}, глюкозы, креатинина, общего белка, альбумина, ЛПНП, холестерина, трансферрина, ферритина, железа, показатели общей железосвязывающей способности, коэффициент насыщения трансферрина железом, уровни магния, меди, цинка, общего кальция статистически значимо различаются в ФЖ и в сыворотке крови (p<0,0001). В сыворотке крови медиана перечисленных веществ выше, чем в ФЖ. Статистически значимая разница отмечена между уровнями в ФЖ и в сыворотке крови витамина D, цистатина С, СРБ, мочевины (p<0,0001) и фосфора (p=0,04), а также между величинами альбумин-глобулинового коэффициента. В результате анализа показателей ФЖ и сыворотки крови у женщин с бесплодием в зависимости от качества эмбрионов получена статистически значимая разница в составе ФЖ по гомоцистеину (p=0,004), мочевой кислоте (p=0,015), величине коэффициента отношения сыворотка крови/ФЖ по фолиевой кислоте (p=0,004), витамину D (p=0,007), глюкозе (p=0,009), фосфору (p=0,016), цистатину С (p=0,036).

Заключение. Определен уровень исследуемых биохимических показателей в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови. Уровни гомоцистеина, мочевой кислоты в фолликулярной жидкости и оценка коэффициента отношения сыворотка крови/фолликулярная жидкость по фолиевой кислоте, витамину D, глюкозе, фосфору, цистатину С могут служить биомаркерами для прогнозирования качества эмбрионов.

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, витамины, фолликулярная жидкость, витамин D, мочевая кислота.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Жернакова Т.С. — https://orcid.org/0000-0002-5131-4363
Беспалова О.Н. — https://orcid.org/0000-0002-6542-5953
Тапильская Н.И. — https://orcid.org/0000-0001-5309-0087
Крихели И.О. — https://orcid.org/0000-0002-5439-1727
Милютина Ю.П. — https://orcid.org/0000-0003-1951-8312
Комарова Е.М. — https://orcid.org/0000-0002-9988-9879
Автор, ответственный за переписку: Жернакова Т.С. — e-mail: tatazhernakova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Жернакова Т.С., Беспалова О.Н., Тапильская Н.И., Крихели И.О., Милютина Ю.П., Комарова Е.М. Нутриентный статус фолликулярной жидкости и сыворотки крови у женщин с бесплодием как маркер качества эмбрионов. Пилотное исследование. *Проблемы репродукции*. 2025;31(2):17–27. https://doi.org/10.17116/repro20253102117

Nutrient status of follicular fluid and blood serum in women with infertility as a marker of embryo quality. Pilot study

© T.S. ZHERNAKOVA, O.N. BESPALOVA, N.I. TAPILSKAYA, I.O. KRIKHELI, YU.P. MILYUTINA, E.M. KOMAROVA

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT
A modern approach to predicting the quality of embryos in ART programs is the search for promising biomarkers in follicular fluid.
Objective. To determine the composition of follicular fluid and blood serum in women with infertility and evaluate its effect on the quality of embryos.
Material and methods. A pilot prospective cohort study was conducted on 26 patients aged 27 to 44 years who were undergoing infertility treatment at the ART department of the D.O. Ott Research Institute from June 2023 to September 2023. Inclusion criteria: primary and secondary infertility. Exclusion criteria: contraindications to the use of ART methods. Samples of follicular fluid (FF) and blood serum obtained on the day of follicle puncture were examined for 26 indicators: vitamins B_{12}, B_9, vitamin D, magnesium, phosphorus, iron, copper, zinc, total calcium, homocysteine, glucose, total protein, albumin, urea, uric acid, creatinine, cholesterol, LDL, ferritin, transferrin, latent iron-binding capacity, total iron-binding capacity, transferrin iron saturation coefficient, cystatin C, C-reactive protein, albumin-globulin ratio. The patients were divided into two groups depending on the obtained embryos: group 1 — with optimal embryo quality; group 2 — with embryos of suboptimal quality.
Results. The levels of homocysteine, vitamin B_{12}, glucose, creatinine, total protein, albumin, LDL, cholesterol, transferrin, ferritin, iron, total iron-binding capacity, transferrin saturation coefficient with iron, magnesium, copper, zinc, total calcium between FF and blood serum are statistically significantly different ($p<0.0001$). In serum, the median of the listed substances is higher than in FF. Also, a statistically significant difference was observed between the levels in the FF and in the blood: vitamin D, cystatin C, CRP, albumin-globulin ratio, urea ($p< 0.0001$) and phosphorus ($p=0.04$). In the FF, the median of the listed substances is higher than in the blood.
As a result of the analysis of FF and serum parameters in women with infertility, depending on the quality of the embryos, a statistically significant difference was obtained in the follicular fluid for homocysteine ($p=0.004$), uric acid ($p=0.015$), comparing the serum/FF ratio for folic acid ($p=0.004$), vitamin D ($p=0.007$), glucose ($p=0.009$), phosphorus ($p=0.016$), cystatin C ($p=0.036$).
Conclusion. The composition of the studied biochemical parameters in the FF was determined. Levels of homocysteine, uric acid in FF and assessment of the serum/FF ratio for folic acid, vitamin D, glucose, phosphorus, cystatin C can serve as biomarkers for predicting the quality of embryos.

Keywords: *ART, vitamins, follicular fluid, vitamin D, uric acid.*

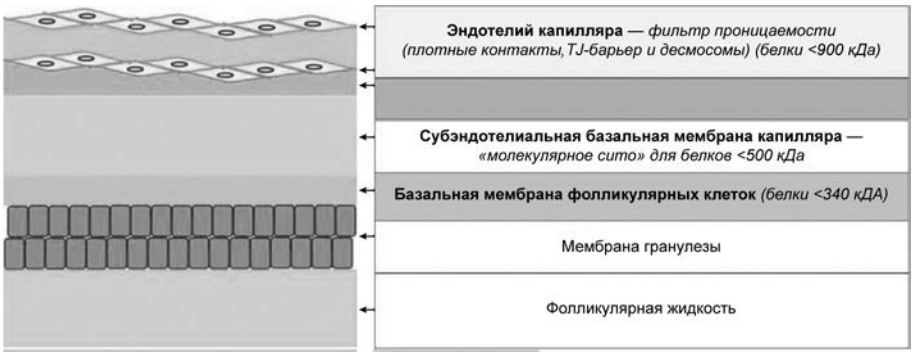
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Zhernakova T.S. — https://orcid.org/0000-0002-5131-4363
Bespalova O.N. — https://orcid.org/0000-0002-6542-5953
Tapilskaya N.I. — https://orcid.org/0000-0001-5309-0087
Krikheli I.O. — https://orcid.org/0000-0002-5439-1727
Milyutina Yu.P. — https://orcid.org/0000-0003-1951-8312
Komarova E.M. — https://orcid.org/0000-0002-9988-9879
Corresponding author: Zhernakova T.S. — e-mail: tatazhernakova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Zhernakova TS, Bespalova ON, Tapilskaya NI, Krikheli IO, Milyutina YuP, Komarova EM. Nutrient status of follicular fluid and blood serum in women with infertility as a marker of embryo quality. Pilot study. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2025;31(2):17–27. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20253102117

ВВЕДЕНИЕ

В мире бесплодный брак остается актуальной проблемой, несмотря на доступность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Важный критерий результативности программ ВРТ — качество полученных ооцитов, от которого во многом зависит успех оплодотворения и развитие эмбрионов. Сохранение качества ооцитов — многофакторная задача, в которой очень много переменных: возраст женщины, образ жизни, стресс, наличие вредных привычек, особенности окружающей среды, сбалансированное питание, гинекологическая и экстрагенитальная патология, прием медикаментов и другие. Нутриентная поддержка во время планирования беременности, отсутствие дефицитов белка, жирных кислот, витаминов, минералов и антиоксидантов способствуют правильному развитию эмбриона. Фолликулярная жидкость (ФЖ), окружающая ооцит, это универсальная среда, содержащая более 500 биологических компонентов; ее комплексная оценка, возможно, позволит определить специфические нормы для каждого вещества и установить определенный баланс данной микросреды для прогнозирования качества яйцеклеток и наступления беременности. Известно, что ФЖ представляет собой секрет из клеток гранулезы, теки и транссудат из кровеносных сосудов, поступающий через гематофолликулярный барьер (ГФБ) **(рисунок)**.

Состав ФЖ очень динамичный, так как трансформируется по мере развития фолликула в зависимости от потребностей развивающейся яйцеклетки посредством тонких изменений в базальной мембране фолликула во время фолликулогенеза [1]. В ФЖ обнаруживаются гормоны, факторы роста, ферменты, полисахариды, витамины, большинство циркулирующих в крови низкомолекулярных веществ. Концентрация белков острой фазы воспаления (трансферрина, церулоплазмина, гаптоглобина) выше в ФЖ, чем в крови в период овуляции, и это подтверждает, что овуляция — это воспалительная реакция, а антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатионтрансфераза, каталаза, белок теплового шока) в ФЖ защищают ооцит от токсического повреждения окислительного стресса [2]. По данным зарубежных



Структура гематофолликулярного барьера (схема).
Structure of the blood follicular barrier (BFB).

исследователей, ФЖ у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) отличается от таковой у здоровых женщин из-за меньшей трансформации базальной мембраны фолликулов по следующим молекулярным классам: биомаркеры воспаления, факторы роста, гормоны, длинноцепочечные жирные кислоты и микроэлементы [3]. Исследователи из Польши показали влияние концентрации жирорастворимых витаминов A, D, E, K в ФЖ каждого отдельного фолликула на развитие эмбриона, а также отметили, что концентрация витамина D в ФЖ была выше, чем в сыворотке крови, в то время как для других исследуемых витаминов наблюдалось обратное. Не было корреляций между уровнем витамина D в ФЖ и лучшим развитием эмбриона, но обнаружена корреляция между высоким содержанием витаминов A и E в ФЖ и лучшим качеством каждой отдельной яйцеклетки и статусом развития эмбриона [4].

Цель исследования — определить состав биохимического и нутриентого профилей фолликулярной жидкости и сыворотки крови у женщин с бесплодием и оценить его влияние на качество полученных эмбрионов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено пилотное проспективное когортное исследование с включением 26 пациенток в возрасте от 27 до 44 лет, проходивших лечение бесплодия с помощью методов ВРТ в отделении ВРТ ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта» с июня 2023 г. по сентябрь 2023 г. Все женщины подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании (форма согласия одобрена этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта»).

Критерии включения: первичное и вторичное бесплодие.

Критерии исключения: противопоказания к применению методов ВРТ.

Все пациентки обследованы перед вступлением в протокол экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) согласно Приказу Минздрава России от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»[1].

Стимуляцию яичников проводили рекомбинантными гонадотропинами со 2-го либо с 3-го дня менструального цикла с использованием гибкого протокола. Применяли фоллитропин альфа («Гонал-Ф», Merck Serono, Италия; «Примапур», «АйВиФарма», Россия), фоллитропин альфа и лутропин альфа («Перговерис», Merck Serono, Швейцария) с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) цетрореликсом («Цетротид», Merck Serono, Германия). Стартовую дозу гонадотропинов определяли индивидуально с учетом показателей овариального резерва, возраста, индекса массы тела (ИМТ), а также исходов предыдущих протоколов стимуляции. Всем пациентам проводили ультразвуковой мониторинг роста фолликулов и созревания эндометрия. Препарат антГнРГ цетрореликс («Цетротид», Merck Serono, Германия) назначали при достижении диаметра фолликулов 14 мм в дозе 0,25 мг в сутки. Критерием для назначения триггера финального созревания ооцитов — рекомбинантного хорионического гонадотропина человека («Овитрель», Merck Serono, Италия) в дозе 250 мкг или агониста гонадотропин-рилизинг-гормона («Диферелин», Ipsen Pharma Biotech, Франция) в дозе 0,2 мг было наличие трех фолликулов и более диаметром 18 мм. Трансвагинальную пункцию (ТВП) фолликулов проводили через 36 ч после введения триггера под общей анестезией и ультразвуковым контролем.

[1]Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Ссылка активна на 05.03.25. https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/?ysclid=m7vgs7xcjp511002652

При ТВП фолликулов отмечали количество пунктируемых фолликулов, количество и зрелость полученных комплексов «ооцит — кумулюс» (ОКК). Полученные в ходе ТВП ОКК помещали в культуральную среду (Vitrolife Sweden AB, Швеция) в инкубатор с заданными параметрами: 5% CO_2, температура 37°С, влажность более 98% (BINDER GmbH, Германия).

Оплодотворение проводили через 4±1 ч после ТВП. Оценку оплодотворения проводили через 18—20 ч после процедуры оплодотворения под контролем инвертированного микроскопа (Leica Microsystems CMS GmbH, Германия). Критерием нормального оплодотворения являлось наличие в цитоплазме двух пронуклеусов (двупронуклеарные зиготы, 2PN). Культивирование эмбрионов проводили в питательной среде, предназначенной для культивирования до стадии бластоцисты (Vitrolife Sweden AB, Швеция). Микроскопическое исследование для морфологической оценки эмбрионов проводили на 3-и и 5-е сутки после оплодотворения. Оценку эмбрионов на 5-е сутки развития на стадии бластоцисты проводили согласно классификации Д. Гарднера, предложенной в 1999 г. (D.K. Gardner, W.B. Schoolcraft, 1999)[2]. В соответствии с данной классификацией учитывали степени экспансии, то есть формирование полости бластоцисты (от 1 до 6), качество клеток внутренней клеточной массы (ВКМ) (A, B, C) и трофэктодермы (ТЭ) (A, B, C). Градация размера бластоцели: 1 — морула с ярко выраженной полостью, или ранняя бластоциста, 2 — бластоциста, полость которой занимает половину или более объема эмбриона, 3 — полная бластоциста, полость заполняет эмбрион полностью, но блестящая оболочка не истончена, 4 — экспандированная бластоциста, объем полости больше, чем размер ранних эмбрионов, блестящая оболочка истончена, 5 — вылупляющаяся бластоциста, трофэктодерма начала выходить через блестящую оболочку, 6 — вылупившаяся бластоциста, полностью вышедшая из блестящей оболочки. Морфология клеток ВКМ: (A—C): A — клеток много, они плотно прилегают друг к другу, B — клетки немногочисленные, неплотно сгруппированная масса клеток, C — ВКМ выражена слабо или отсутствует. Морфология ТЭ: A — много клеток формируют сплошной эпителий, клетки одинаковой округлой формы, плотно прилегают друг к другу, B — немногочисленные клетки образуют неплотный эпителий, размер клеток разный, присутствуют единичные вытянутые клетки, C — ТЭ представлена несколькими сильно вытянутыми клетками, внутри клеток визуализируются дегенеративные фрагменты.

Перенос эмбрионов в полость матки осуществляли на 5-е сутки развития. Оставшиеся морфологически нормальные эмбрионы, пригодные для дальнейшего использования в программах ВРТ, криоконсервировали.

Получение образцов фолликулярной жидкости производили в момент аспирации ФЖ при пункции первого фолликула в отдельную емкость в объеме примерно 1 мл (с обязательной оценкой наличия ОКК). Образцы ФЖ центрифугировали при 1500 g 20 мин.

Получение образцов периферической крови проводили также в день ТВП фолликулов, в период катетеризации периферической вены перед внутривенной анестезией.

Образцы ФЖ и сыворотку крови исследовали по 26 показателям: витамины и микроэлементы нутриентного статуса (витамины B_{12}, B_9 (фолиевая кислота), витамин D, магний, фосфор, железо, медь, цинк, общий кальций), а также показатели общего биохимического профиля (гомоцистеин, глюкоза, общий белок, альбумин, мочевина, мочевая кислота, креатинин, холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ферритин, трансферрин, латентная железосвязывающая способность, общая железосвязывающая способность, коэффициент насыщения трансферрина железом, цистатин С, С-реактивный белок (СРБ), альбумин-глобулиновое соотношение). Исследования витаминов выполнены с помощью иммунохемилюминесцентного анализа на приборе Architect (Abbott Laboratories, США), микроэлементы и остальные биохимические показатели оценивались с помощью автоматического биохимического анализатора UniCel DxC 600 (Beckman Coulter, Inc., США) с использованием стандартных коммерческих наборов (DIALAB GmbH, Австрия) и Beckman Coulter, Inc. (США). Расчетными величинами являлись показатели латентной железосвязывающей способности, общей железосвязывающей способности, коэффициент насыщения трансферрина железом и альбумин-глобулиновое соотношение.

Пациентки были разделены на две группы в зависимости от морфологических характеристик полученных эмбрионов: 1-я группа — женщины с эмбрионами оптимального качества (размер бластоцели 2 и больше, качество внутренней клеточной массы (ВКМ) B и лучше, качество трофэктодермы B и лучше согласно классификации D.K. Gardner, 1999); 2-я группа с эмбрионами неоптимального качества — все остальные эмбрионы.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США) с использованием параметрических и непараметрических методов. Для сравнения изучаемых показателей применяли *U*-критерий Манна—Уитни или *t*-тест для независимых выборок. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Медиану, 25-й и 75-й перцентили — Me [Q_1; Q_3] использовали, когда нормальное

[2]Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1999;11(3):307-311. https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013

распределение отсутствовало. Подсчитан коэффициент отношения показателей в сыворотке крови и показателей в фолликулярной жидкости, данный относительный показатель также использовали для сравнения групп. Степень связи между двумя непрерывными переменными определяли методом ранговой корреляции Спирмена. Различия при $p<0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика групп пациентов с учетом гинекологического и экстрагенитального анамнеза, типа бесплодия и результатов данной программы ВРТ представлена в **табл. 1**.

В результате исследования мы определили нутриентный статус и биохимический профиль ФЖ и сыворотки крови, полученных одномоментно в день проведения трансвагинальной пункции фолликулов в программе ВРТ у женщин с бесплодием **(табл. 2)**. Все медианы показателей в сыворотке крови соответствовали физиологической норме. Проведен сравнительный анализ исследуемых показателей в ФЖ и сыворотке крови в зависимости от качества полученных эмбрионов (1-я группа — эмбрионы оптимального качества; группа 2-я — эмбрионы неоптимального качества), статистически значимая разница наблюдалась в сыворотке крови по фосфору ($p=0,035$), в ФЖ по гомоцистеину ($p=0,004$), мочевой кислоте ($p=0,015$); при сравнении коэффициента сыворотка крови/ФЖ по фолиевой кислоте ($p=0,004$), витамину D ($p=0,007$), глюкозе ($p=0,009$), фосфору ($p=0,016$), цистатину С ($p=0,036$). Концентрация фосфора в сыворотке крови была выше у женщин группы с эмбрионами неоптимального качества, концентрация гомоцистеина выше в ФЖ у женщин группы с эмбрионами неоптимального качества, мочевая кислота выше в ФЖ у женщин группы с эмбрионами оптимального качества; коэффициент отношения ниже у женщин группы с эмбрионами оптимального качества по фолиевой кислоте, по витамину D, глюкозе, фосфору и цистатину С **(табл. 3)**.

Таким образом, мы оценили работу ГФБ по выбранным 26 показателям и выявили, что уровни фолиевой кислоты и латентной железосвязывающей способности в ФЖ и в сыворотке крови статистически значимо не различаются ($p=0,637$; $p=0,914$), что говорит о свободном прохождении через ГФБ фолиевой кислоты и трансферрина, свободного от железа, их уровень в сыворотке крови полностью отражает их уровень в ФЖ, окружающей яйцеклетку. Кроме того, у женщин группы с эмбрионами оптимального качества коэффициент отношения сыворотки/ФЖ по фолиевой кислоте был ближе к единице, чем у женщин группы с эмбрионами неоптимального качества (1,01 [0,94; 1,05] и 1,06 [0,98; 1,11] соответственно, $p=0,004$), что также указывает на лучшую работу ГФБ у женщин с хорошими эмбрионами.

Уровни гомоцистеина, витамина B_{12}, глюкозы, креатинина, общего белка, альбумина, ЛПНП, холестерина, трансферрина, ферритина, железа, общей железосвязывающей способности, коэффициента насыщения трансферрина, магния, меди, цинка, общего кальция между ФЖ и сывороткой крови статистически значимо различались ($p<0,0001$). В сыворотке крови медиана перечисленных веществ была выше, чем в ФЖ, что, скорее всего, связано с особенностями строения ГФБ и молекулярным весом данных веществ. Но наибольший интерес представляют показатели, медианы которых преобладают в ФЖ: альбумин-глобулиновый коэффициент, СРБ, цистатин С, мочевина, витамин D ($p<0,0001$) и фосфор ($p=0,04$).

Альбумин-глобулиновый коэффициент — показатель белкового обмена, в ФЖ наблюдается его повышение, что связано с пропускной способностью белков в ГФБ. Вес глобулинов (до 100 кДа) больше, чем альбуминов (66,4 кДа), что способствует лучшему прохождении альбуминов через ГФБ и смещению баланса альбумин/глобулин в сторону увеличения альбуминов и уменьшения глобулинов в ФЖ. На получение эмбрионов оптимального качества данный показатель не влиял ($p=0,976$).

Известно, что СРБ, белок острой фазы воспаления, синтезируется печенью. Недавние исследования показали, что контролируемая стимуляция овуляции в циклах ЭКО влияет на рост уровня СРБ в сыворотке крови: в день старта стимуляции уровень СРБ был 2,6 мг/л, в день инъекции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) — 3,7 мг/л, а в день ТВП достигал пика 6,7 мг/л, что было значительно выше, чем в естественном менструальном цикле. Такое повышение может быть связано с контролируемой гиперстимуляцией, повышением уровня эндогенного эстрадиола, инъекцией ХГЧ, развитием локального воспаления из-за пункции фолликулов [5]. Однако представлено недостаточно информации об изменении уровня СРБ в ФЖ. R. Orvieto и соавт. (2007) обнаружили, что уровень СРБ в ФЖ и в крови не отличался от его уровня в сыворотке крови в день ТВП фолликулов [6]. E.H. Herzberger и соавт. и Diba-Bagtash F. и соавт. показали положительную корреляцию между сывороточными и фолликулярными уровнями СРБ [7, 8]. По нашим данным, уровень СРБ в ФЖ оказался статистически значимо выше, чем в сыворотке крови ($p<0,0001$), но на получение эмбрионов оптимального качества данный показатель не влиял ($p=0,728$).

Цистатин С — новый маркер фильтрационной функции, белок с молекулярной массой 13 кДа, предиктор почечной недостаточности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. В исследованиях предыдущих лет уровень данного маркера был статистически значимо выше

Таблица 1. **Характеристика групп пациентов**

Table 1. **Characteristics of patient groups**

Параметр	Все пациенты (*n*=26)	1-я группа (*n*=19), эмбрионы оптимального качества	2-я группа (*n*=7), эмбрионы неоптимального качества	*p*
Возраст, годы	36±4,7	34,7±4,3	40,5±3,2	0,003
ИМТ, кг/м^2	22,5±4,1	22,0±2,6	23,7±7,0	0,388
Акушерский и гинекологический анамнез				
Бесплодие первичное, % (*n*)	50 (13)	57,89 (11)	28,57 (2)	0,378
Бесплодие вторичное, % (*n*)	50 (13)	42,11 (8)	71,43 (5)	0,378
Количество беременностей в анамнезе	0,5 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 6,0]	0,234
Роды в анамнезе	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,1]	0,461
Невынашивание беременности в анамнезе	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 2,0]	2,0 [0,0; 4,0]	0,508
Аборт в анамнезе	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,363
Количество внутриматочных вмешательств в анамнезе	2,0 [0,0; 5,0]	0,0 [0,0; 2,0]	2,0 [0,0; 3,0]	0,165
Количество переносов эмбрионов в анамнез	1,5 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 4,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,865
Тип бесплодия				
Ановуляторное, % (*n*)	34,62 (9)	36,84 (7)	28,57 (2)	0,100
Трубно-перитонеальное, % (*n*)	7,69 (2)	5,26 (1)	14,29 (1)	0,100
Мужской фактор, % (*n*)	26,92 (7)	21,05 (4)	42,86 (3)	0,101
Бесплодие, обусловленное эндометриозом, % (*n*)	19,23 (5)	21,05 (4)	14,29 (1)	0,100
Идиопатическое, % (*n*)	11,54 (3)	15,79 (3)	0 (0)	0,100
Показатели крови				
АМГ, уровень в крови, нг/мл	1,92 [1,2; 3,9]	2,5 [1,2; 7,4]	1,0 [0,3; 1,9]	0,389
ТТГ уровень в крови, мкМЕ/л	1,7±0,6	1,8±0,6	1,4±0,3	0,123
АТ к ТПО	3,0 [0,25; 12,6]	3,0 [0,25; 12,6]	3,4 [0,5; 7,4]	0,100
Пролактин, мкМЕ/мл	296,5 [209,0; 623,0]	381,9 [204; 615]	243 [214; 638]	0,423
Индекс омега-3, %	7,3±1,2	7,7±1,1	6,4±0,9	0,126
Гинекологические заболевания				
Миома матки, % (*n*)	19,23 (5)	26,32 (5)	0 (0)	0,278
НГЭ 2-й стадии, % (*n*)	15,38 (4)	21,05 (4)	0 (0)	0,546
НГЭ 3-й стадии, % (*n*)	11,54 (3)	0 (0)	42,86 (3)	0,001
НГЭ 4-й стадии, % (*n*)	8,0 (2)	11,11 (2)	0 (0)	0,100
Аденомиоз, % (*n*)	28,0 (7)	26,32 (5)	33,33 (2)	0,100
Полип эндометрия в анамнезе, *% (n)*	19,23 (5)	15,79 (3)	28,57 (2)	0,587
СПЯ, *% (n)*	23,08 (6)	31,58 (6)	0 (0)	0,145
Хронический эндометрит 2-й степени, % (*n*)	42,31 (11)	42,11 (8)	42,86 (3)	0,100
Хронический эндометрит 3-й степени, % (*n*)	19,23 (5)	40,00 (2)	42,86 (3)	0,101
Хронический сальпингоофорит, % (*n*)	11,54 (3)	10,53 (2)	14,29 (1)	0,100
Эктопия шейки матки, % (*n*)	23,08 (6)	26,32 (5)	14,29 (1)	0,100
ВПЧ, % (*n*)	26,92 (7)	26,32 (5)	28,57 (2)	0,100
Хронический пиелонефрит, % (*n*)	11,54 (3)	10,53 (2)	14,29 (1)	0,100
Аутоиммунный тиреодит, % (*n*)	11,54 (3)	15,79 (3)	0,00 (0)	0,539
Результаты программы ВРТ				
ЭКО, % (*n*)	69,23 (18)	73,68 (14)	57,14 (4)	0,635
ИКСИ, % (*n*)	30,77 (8)	26,32 (5)	42,86 (3)	0,635
Криоконсервация эмбрионов, % (*n*)	84,21 (16)	84,21 (16)	0 0)	0,002
Перенос эмбриона, % (*n*)	38,46 (10)	36,84 (7)	42,86 (3)	0,100
Наступление беременности после переноса эмбриона, % (*n*)	40,0 (4)	57,14 (4)	0 (0)	0,200

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, Me [Q_1; Q_3], % (*n*). ИМТ — индекс массы тела; АМГ — антимюллеров гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; АТ ТПО — антитела к тиреопероксидазе; НГЭ — наружный генитальный эндометриоз; СПЯ — синдром поликистозных яичников; ВПЧ — вирус папилломы человека; ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

в сыворотке у женщин с СПЯ, чем у здоровых женщин (p<0,05) [9]. Известно, что при СПЯ функция ГФБ нарушается из-за меньшей трансформации базальной мембраны. Возможно, по аналогии с оценкой скорости клубочковой фильтрации цистатин С может быть и маркером фильтрационной функции ГФБ, но для проверки данной гипотезы требуются рандомизированные исследования на большей вы-

Таблица 2. **Состав биохимического профиля и нутриентного статуса крови и фолликулярной жидкости**
Table 2. **Composition of the biochemical profile and nutrient status of blood and FF (*n*=26).**

Показатель	Все пациентки (*n*=26)			*p*
	Сыворотка крови	ФЖ	Сыворотка крови/ФЖ	
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,6 [6,0; 7,3]	5,8 [5,0; 7,2]	1,0 [0,9; 1,2]	0,01
B_{12}, пг/мл	271 [259; 328]	220 [195; 251]	1,3 [1,2; 1,4]	<0,0001
B_9, нмоль/л	39,3 [36; 42]	37,8 [34,1; 41,3]	1,0 [0,9; 1,0]	0,637
25(OH)D, нг/мл	33,7 [27,9; 39,3]	36,9 [29,7; 44,4]	0,90 [0,88; 0,97]	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	4,5 [4,0; 4,9]	3,0 [2,1; 3,5]	1,5 [1,2; 2,0]	<0,0001
Мочевина, ммоль/л	4,0 [3,8; 4,5]	4,2 [3,7; 4,7]	0,9 [0,9; 1,0]	<0,0001
Креатинин, ммоль/л	0,074 [0,067; 0,084]	0,08 [0,07; 0,09]	0,96 [0,92; 1,00]	<0,0001
Общий белок, г/л	65,5 [62,7; 67,3]	55,6 [53,9; 56,9]	1,17 [1,12; 1,24]	<0,0001
Альбумин, г/л	38,8 [37,3; 41,4]	36,7 [34,4; 37,7]	1,09 [1,02; 1,13]	<0,0001
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,5; 5,3]	0,6 [0,5; 0,7]	7,5 [6,1; 8; 7]	<0,0001
Магний, ммоль/л	0,75 [0,71; 0,78]	0,71 [0,68; 0,74]	1,05 [1,02; 1,05]	<0,0001
Фосфор, ммоль/л	1,01 [0,88; 1,07]	1,06 [0,94; 1,15]	0,96 [0,92; 1,0]	0,04
Мочевая кислота, мкмоль/л	219 [177; 263]	199 [162; 238]	1,0 [1,0; 1,1]	<0,0001
Железо, мкмоль/л	18,7 [13,5; 22,1]	9,5 [7,6; 11,9]	1,9 [1,4; 2,2]	<0,0001
Медь, мкмоль/л	28,1 [25,9; 33,7]	17,8 [16,4; 21,0]	1,5 [1,3; 1,7]	<0,0001
Цинк, мкмоль/л	11,5 [10,5; 12,5]	7,2 [6,5; 7,7]	1,6 [1,5; 1,7]	<0,0001
Трансферрин, г/л	2,9 [2,5; 3,1]	2,6 [2,2; 3,0]	1,1 [1,0; 1,2]	<0,0001
Кальций, ммоль/л	2,3 [2,2; 2,4]	2,1[2,0; 2,3]	1,10 [1,05; 1,13]	<0,0001
ЛПНП, ммоль/л	1,6 [1,4; 1,7]	0,6 [0,5; 0,7]	2,5 [2,7; 2,8]	<0,0001
Ферритин, нг/мл	25,8 [16,3; 38,2]	17,4 [13,9; 24,0]	1,5 [1,2; 1,7]	<0,0001
Цистатин С, мг/л	0,89 [0,83; 0,98]	0,98 [0,94; 1,04]	0,90 [0,86; 0,94]	<0,0001
С-реактивный белок, мг/л	5,2 [3,0; 6,2]	6,2 [5,6; 6,5]	0,9 [0,8; 1,0]	<0,0001
Альбумин-глобулиновый коэффициент	1,5 [1,5; 1,6]	2,0 [1,7; 2,3]	0,80 [0,72; 0,88]	<0,0001
Общая железосвязывающая способность, мкмоль/л	70,1 [64,3; 78,6]	65,5 [56,5; 76,4]	1,13[1,07; 1,22]	<0,0001
Латентная железосвязывающая способность, мкмоль/л	52,6 [44,5; 63,8]	54,7 [45,1; 64,5]	1,0 [0,9; 1,1]	0,914
Коэффициент насыщения трансферрина, %	26,6 [18,8; 33,8]	14,5 [12,0; 19,0]	1,7 [1,3; 2,0]	<0,0001

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q_1; Q_3]. ФЖ — фолликулярная жидкость; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

борке пациентов. В группе женщин с эмбрионами оптимального качества коэффициент отношение сыворотка крови/ФЖ по цистеину С был статистически значимо меньше, чем в группе женщин с эмбрионами неоптимального качества (*p*=0,036).

Мочевина — конечный продукт белкового метаболизма, повышение уровня мочевины в крови тоже является маркером снижения клубочковой фильтрации. M. Józwik и соавт. (2006) показали, что концентрации мочевины в ФЖ преовуляторных фолликулов составляла 3,37±0,18 ммоль/л и не было статистически значимой разницы с концентрацией мочевины в плазме крови — 3,36±0,22 ммоль/л (*p*=0,911). Представленные данные противоречат результатам настоящего исследования, что может быть связано с меньшей выборкой пациентов в исследовании других авторов (*n*=14) [10]. Содержание мочевины в ФЖ не оказывало влияния на получение эмбрионов оптимального качества (*p*=0,094).

В настоящем исследовании концентрация витамина D в ФЖ выше, чем в сыворотке крови, аналогичные данные представлены в литературе (P. Ciepiela и соавт., 2019 [11], P. Skowrońska и соавт., 2020 [4]). Повышенное содержание витамина D в ФЖ может отражать доступность витамина D в сыворотке крови, а также быть результатом вариабельности сродства к рецептору витамина D (VDR) или измененной активности 1a-гидроксилазы или других механизмов, влияющих на превращения витамина D в его активную форму клетками гранулезы. Это приводит к локальному повышению внутриклеточных концентраций $1,25(OH)_2D$ без увеличения концентрации витамина D в общем кровотоке [12]. В группе женщин с эмбрионами оптимального качества коэффициент отношение сыворотка крови/ФЖ по витамину D был статистически значимо меньше, чем в группе женщин с эмбрионами неоптимального качества (*p*=0,007).

Медиана концентрации фосфора у всей когорты пациентов в ФЖ была выше, чем в сыворотке крови (*p*=0,04); в группе женщин с эмбрионами неоптимального качества медиана концентрации фосфора по в сыворотке крови была выше, чем в группе женщин с эмбрионами оптимального качества в сыворотке крови (*p*=0,035), а также коэффициент отношения сыворотка крови/ФЖ по фосфору был выше в группе женщин с эмбрионами неоптимального качества, чем в группе женщин с эмбрионами оптимального качества (*p*=0,016). Таким образом, высокий уровень

Таблица 3. **Сравнение показателей крови, фолликулярной жидкости и отношения данных показателей у пациенток 1-й и 2-й групп в зависимости от качества полученных эмбрионов**

Table 3. **Comparison of indicators in blood, follicular fluid and the ratio of these indicators in the 1st and 2nd groups, depending on the quality of the obtained embryos.**

Показатель	Кровь		*p*	ФЖ		*p*	Кровь/ФЖ		*p*
	1-я группа (*n*=19), эмбрионы оптимального качества	2-я группа (*n*=7), эмбрионы неоптимального качества		1-я группа (*n*=19), эмбрионы оптимального качества	2-я группа (*n*=7), эмбрионы неоптимального качества		1-я группа (*n*=19), эмбрионы оптимального качества	2-я группа (*n*=7), эмбрионы неоптимального качества	
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,5 [6,0; 7,3]	7,2 [5,3; 8,0]	0,426	5,7 [4,8; 6,2]	7,2 [6,0; 8,7]	0,004	1,15 [1,02;1,27]	0,95 [0,87;1,06]	0,266
B_{12}, пг/мл	270 [259; 319]	334 [208; 419]	0,545	208 [195; 240]	272 [150; 325]	0,241	1,34 [1,2;1,4]	1,3 [1,2;1,4]	0,983
B_9, нмоль/л	38,9 [35,5; 42,0]	41,2 [40,7; 65,7]	0,192	38,0 [34,1; 44,2]	37,7 [30,7; 41,1]	0,907	1,01 [0,94;1,05]	1,06 [0,98;1,11]	0,004
25(OH)D, нг/мл	32,6 [26,2; 37,2]	39,5 [34,0; 44,7]	0,171	36,5 [29,3; 44,2]	40,9 [32,3; 46,5]	0,325	0,89 [0,87;0,97]	0,97 [0,95;1,01]	0,007
Глюкоза, ммоль/л	4,5 [4,0; 4,8]	4,54 [4,51; 4,94]	0,522	3,1 [2,1; 3,5]	2,8 [1,8; 4,2]	0,685	1,4 [1,2;1,7]	2,4 [1,6;2,5]	0,009
Мочевина, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,8]	3,9 [3,7; 4,2]	0,370	4,4 [3,9; 5,2]	3,8 [3,5; 4,0]	0,094	0,96 [0,93;0,97]	1,0 [0,98;1,07]	0,226
Креатинин, ммоль/л	0,07 [0,06; 0,08]	0,08 [0,07; 0,09]	0,436	0,07 [0,6; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,907	0,95 [0,92;1,01]	1,9 [0,95;1,0]	0,498
Общий белок, г/л	65,3 [62,7; 67,2]	67,1 [56,5; 68,0]	0,873	55,6 [53,9; 56,7]	56,9 [46,5; 60,6]	0,563	1,20 [1,11;1,25]	1,17 [1,12;1,21]	0,377
Альбумин, г/л	38,6 [37,3; 42,1]	40,3 [35,9; 40,8]	0,823	36,5 [35,4; 37,2]	37,2 [32,8; 40,4]	0,355	1,09 [1,01;1,16]	1,08 [1,02;1,09]	0,605
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,4; 5,3]	5,1 [4,7; 5,8]	0,464	0,6 [0,5; 0,7]	0,7 [0,6; 1,1]	0,582	7,5 [6,5;8,5]	7,1 [4,4;10,0]	0,176
Магний, ммоль/л	0,75 [0,71; 0,78]	0,76 [0,69; 0,83]	0,633	0,71 [0,69; 0,74]	0,6 [0,5; 0,8]	0,794	1,05 [1,02;1,07]	1,04 [1,01;1,05]	1,016
Фосфор, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,0]	1,1 [1,0; 1,3]	0,035	1,06 [0,89; 1,11]	1,1 [0,9; 1,2]	0,401	0,94 [0,92;0,98]	1,03 [0,9;1,1]	0,016
Мочевая кислота, мкмоль/л	225 [182; 282]	191 [170; 197]	0,075	214 [174; 264]	162 [134; 191]	0,015	1,07 [1,03;1,09]	1,05 [1,0;1,21]	0,343
Железо, мкмоль/л	19 [13; 22]	14 [12; 27]	0,974	10,2 [7,9; 13,5]	8,8 [6,0; 11.9]	0,401	1,9 [1,3;2,2]	1,86 [1,62;2,46]	0,202
Медь, мкмоль/л	27,6 [25; 34]	29,1 [27,8; 30,9]	0,873	17,6 [16,3; 20,4]	20,6 [13,3; 21,6]	0,602	1,5 [1,3;1,7]	1,5 [1,3;1,8]	0,478
Цинк, мкмоль/л	11,7 [10,4; 13,5]	11,4 [11,0; 11,5]	0,774	7,2 [6,3; 7,7]	7,1 [6,5; 7,8]	0,953	1,6 [1,5;1,7]	1,5 [1,4;1,7]	0,559
Трансферрин, г/л	2,9 [2,5; 3,1]	2,9 [2,5; 3,1]	0,726	2,5 [2,2; 3,0]	2,6 [2,0; 3,0]	0,772	1,1 [1,06;1,18]	1,14 [1,02;1,23]	0,392
Кальций, ммоль/л	2,3 [2,2; 2,4]	2,50 [2,34; 2,52]	0,143	2,1 [2,0; 2,2]	2,3 [2,02; 2,42]	0,247	1,1 [1,07;1,13]	1,09 [1,04;1,1]	0,152
ЛПНП, ммоль/л	1,6 [1,4; 1,7]	1,7 [1,6; 1,8]	0,700	0,6 [0,5; 0,6]	0,68 [0,60; 0,87]	0,400	2,5 [2,2;2,8]	2,3 [2,0;2,7]	0,477
Ферритин, нг/мл	25,8 [20,0; 40,3]	23 [12; 37]	0,279	16,9 [14,0; 22,2]	22,5 [8,6; 24,0]	0,817	1,5 [1,15;1,8]	1,5 [1,3;1,6]	0,697
Цистатин С, мг/л	0,8 [0,7; 0,9]	0,99 [0,94; 1,03]	0,056	0,97 [0,94; 1,03]	1,03 [0,9; 1,1]	0,643	0,89 [0,83;0,94]	0,93 [0,90;1,01]	0,036
С-реактивный белок, мг/л	5,3 [3,0; 6,2]	4,0 [3,0; 5,5]	0,368	6,2 [5,6; 6,5]	6,2 [6,1; 6,6]	0,728	0,95 [0,88;1,03]	0,99 [0,83;1,00]	0,800
Альбумин-глобулиновый коэффициент	1,5 [1,4; 1,6]	1,6 [1,5; 1,8]	0,265	2,0 [1,7; 2,2]	2,1 [1,6; 2,4]	0,976	0,8 [0,70;0,86]	0,86 [0,75;0,93]	1,115
Общая железосвязывающая способность, мкмоль/л	68,6 [60,6; 78,4]	74,3 [64,3; 79,4]	0,588	63,6 [56,5; 77,1]	67,3 [52,5; 76,4]	0,817	1,13 [1,2;2,0]	1,14 [1,02;1,23]	0,447
Латентная железосвязывающая способность, мкмоль/л	52,2 [42,6; 66,0]	55,3 [52,2; 63,8]	0,750	53,5 [45,4; 64,5]	57,5 [42,6; 68,8]	0,930	1,0 [0,9;1,1]	1,03 [0,84;1,1]	0,199
Коэффициент насыщения трансферрина (%)	26,7 [20,2; 34,1]	18,8 [17,3; 33,8]	0,633	15 [12; 19]	12,8 [9,2; 14,8]	0,370	1,7 [1,2;2,0]	1,6 [1,3;2,3]	0,314

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q_1; Q_3]. ФЖ — фолликулярная жидкость; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

фосфора в сыворотке крови и больший коэффициент отношения сыворотка крови/ФЖ по фосфору отрицательно влиял на получение эмбрионов оптимального качества. Фосфор — жизненно важный макроэлемент, являющийся основным компонентом всех клеток, входит в состав нуклеотидов, нуклеиновых кислот, фосфопротеинов, ряда витаминов и коферментов, которые участвуют в разных метаболических процессах. Выводится из организма почками, порог содержания фосфора в почечных канальцах определяет его системный гомеостаз; в среднем человек потребляет 40 ммоль PO_4, из которых в кишечнике всасывается примерно 25 ммоль/сут, и почти такое же количество фосфата выделяется с мочой. Почечная экскреция фосфата напрямую связана с его потреблением, поэтому она колеблется в широких пределах (от 2 до 80 моль/сут) [13]. В нашем исследовании концентрация фосфора в крови была в пределах нормы, как и функция почек у пациентов. Полученные данные, скорее всего, указывают на худшую проницаемость фосфора у пациентов с эмбрионами неоптимального качества, что создает относительно высокую концентрацию его в крови и высокое соотношение сыворотка крови/ФЖ по фосфору у таких пациентов.

Уровень гомоцистеина в ФЖ у женщин с эмбрионами оптимального качества был статистически значимо ниже, чем у женщин с эмбрионами неоптимального качества (5,7 [4,8; 6,2] и 7,2 [6,0; 8,7] мкмоль/л соответственно, p=0,004). Такие же результаты получены в недавних исследованиях Y. Razi (2021) [14] и T. Kucuk (2023) [15]. По данным исследования микронутриентоного статуса крови у 299 женщин с бесплодием в Северо-Западном регионе Российской Федерации, уровень гомоцистеина менее 7 мкмоль/л выявлен у 44,13% женщин, а 7 мкмоль/л и более — у 55,87% женщин [16]. По результатам настоящего исследования, концентрация гомоцистеина в сыворотки крови была ниже у женщин группы с эмбрионами оптимального качества, чем у женщин группы с эмбрионами неоптимального качества, но статистически незначимо (6,5 [6,0; 7,3] и 7,2 [5,3; 8,0] мкмоль/л соответственно, p=0,426). Таким образом, концентрация гомоцистеина в ФЖ является надежным маркером качества полученных эмбрионов.

Глюкоза в фолликулярной жидкости является основным источником энергии, поддерживающим метаболизм ооцитов. По данным нашего исследования, коэффициент отношения сыворотка крови/ФЖ по глюкозе статистически значимо меньше в группе женщин с эмбрионами оптимального качества, чем с эмбрионами неоптимального качества (1,4 [1,2; 1,7] и 2,4 [1,6; 2,5] соответственно, p=0,009). Меньшая разница между ФЖ и кровью по концентрации глюкозы благоприятнее для качества полученных эмбрионов.

Мочевая кислота — антиоксидант, обрывающий цепи, является хелатором металлов, защищающим от окисления витамин Е. По данным исследования, медиана уровня мочевой кислоты выше для сыворотке крови, чем для ФЖ (p<0,0001). А уровень мочевой кислоты в ФЖ у женщин группы с эмбрионами оптимального качества статистически значимо выше, чем у женщин группы с эмбрионами неоптимального качества (214 [174; 264] и 162 [134; 191] мкмоль/л соответственно, p=0,015). В результате корреляционного анализа мы получили статистически значимые взаимосвязи между возрастом женщин и мочевой кислотой в ФЖ (r=–0,5; p<0,05). Так, чем выше возраст, тем меньше концентрация мочевой кислоты в ФЖ и хуже качество эмбрионов. Представляет интерес обнаруженная положительная корреляция между величиной индекса омега-3 и уровнем мочевой кислоты в ФЖ (r=0,6, p<0,05), чем выше индекс омега-3, отражающий насыщенность докозагексаеновой и эйкозапентаеновой жирными кислотами мембраны эритроцита, тем выше уровень мочевой кислоты в ФЖ. В физиологических концентрациях в сыворотке крови мочевая кислота предотвращает перекисное окисление липидов эритроцитов, защищая лизис эритроцитов вследствие повреждения перекисным окислением [17]. Вклад мочевой кислоты в антиоксидантную защиту фолликула человека и влияние на параметры успешности ЭКО ранее не изучались.

Учитывая, что бесплодие, обусловленное ановуляцией в исследуемой группе пациенток наблюдалась чаще других — в 34% случаев (n=9), проведен статистический анализ по 26 показателям между группами женщин с ановуляторными (n=9) и овуляторными циклами (n=17). У женщин с ановуляцией были выше показатели железа в сыворотке крови (p=0,056) и железа в ФЖ (p=0,006), коэффициента насыщения железом в сыворотке крови (p=0,031) и в ФЖ (p=0,011), чем те же показатели у женщин с овуляторным циклом. Данный результат может быть связан с меньшей кровопотерей, обусловленной нерегулярными менструациями у женщин с нарушением овуляции.

Принимая во внимание несопоставимость исследуемых групп по наружному генитальному эндометриозу 3-й стадии, мы провели сравнение по 26 исследуемым показателям между группами женщин с эндометриозом (включая аденомиоз) (n=10) и без эндометриоза (n=16). У женщин группы с эндометриозом были статистически значимо ниже уровень железа в сыворотке крови (p=0,03) и цинка в ФЖ (p=0,007), коэффициент насыщения железом в ФЖ (p=0,04), выше латентная железосвязывающая способность в ФЖ (p=0,03) по сравнению с этими же показателями у женщин группы без эндометриоза, что, возможно, связано с большей кровопотерей на фоне множественных гетеротопий. В работе E.M. Messalli и соавт. (2014) показано, что уровень цинка в сыворотке крови у женщин с эндометриозом также снижен [18]. Известно, что цинк играет роль во многих биологических процессах: иммунных реакциях, воспалении, регуляции роста клеток, которые, предполо-

жительно, имеют значение в развитии эндометриоза. Но показатели насыщения железом и уровень цинка в нашем исследовании не оказывали влияния на качество полученных эмбрионов.

Таким образом, сформированные группы женщин в зависимости от полученных эмбрионов оптимального качества и неоптимального качества статистически значимо различались по ряду факторов. Во-первых, средний возраст у женщин группы с эмбрионами неоптимального качества (40,5 года) был выше по сравнению с возрастом женщин группы с эмбрионами оптимального качества (34,7 года) (p=0,003). Во-вторых, наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) 3-й стадии встречался чаще у женщин группы с эмбрионами неоптимального качества (p=0,001). Возраст и НГЭ являются доказанными факторами снижения качества ооцитов и эмбрионов. В данном исследовании не показано влияние НГЭ на изученные биомаркеры качества эмбрионов, а увеличение возраста было связано со снижением уровня мочевой кислоты в ФЖ, которая в физиологических значениях оказывает благоприятное антиоксидантное действие на ооцит. Абсолютные значения гомоцистеина и мочевой кислоты в ФЖ являются значимыми биомаркерами качества эмбрионов. Меньший коэффициент сыворотка крови/ФЖ по фолиевой кислоте, цистатину С, витамину D, фосфору и глюкозе также являются значимыми биомаркерами качества эмбрионов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В фолликулярной жидкости и в сыворотке крови у женщин с бесплодием одномоментно определены нутриентый статус и другие биохимические показатели, таким образом, оценена работа гематофолликулярного барьера в отношении различных веществ. Показано влияние содержания фосфора в сыворотке крови, гомоцистеина и мочевой кислоты в фолликулярной жидкости на качество эмбрионов, а также впервые оценен коэффициент отношения показателей в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости, отражающий содержание в организме исследуемых веществ. Коэффициенты отношения по фолиевой кислоте, витамину D, глюкозе, фосфору, цистатину С показали статистически значимое влияние на качество полученных эмбрионов. Указанные показатели могут служить биомаркерами для прогнозирования лучшего качества эмбрионов.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Жернакова Т.С., Беспалова О.Н.
Сбор и обработка материала — Жернакова Т.С., Крихели И.О., Милютина Ю.П., Комарова Е.М.
Статистический анализ данных — Беспалова О.Н., Милютина Ю.П.
Написание текста — Жернакова Т.С.
Редактирование — Беспалова О.Н., Тапильская Н.И., Милютина Ю.П., Комарова Е.М.

Статья подготовлена в рамках ФНИ №1021062512052-5-3.2.2 «Разработка диагностических критериев прогнозирования и преодоления репродуктивных потерь». Задача №3 — «Разработка схемы проведения терапии с использованием жировых эмульсий, оценка ее безопасности и эффективности: объем вводимого препарата, а также критерии оценки эффективности терапии и кратности процедур».

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта» Минобрнауки России за помощь в проведении клинической части исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siu MK, Cheng CY. The blood-follicle barrier (BFB) in disease and in ovarian function. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2012;763:186-192. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4711-5_9
2. Moreira MV, Vale-Fernandes E, Albergaria IC, Alves MG, Monteiro MP. Follicular fluid composition and reproductive outcomes of women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: A systematic review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2023;24(6):1045-1073. https://doi.org/10.1007/s11154-023-09819-z
3. Ding Y, Jiang Y, Zhu M, Zhu Q, He Y, Lu Y, Wang Y, Qi J, Feng Y, Huang R, Yin H, Li S, Sun Y. Follicular fluid lipidomic profiling reveals potential biomarkers of polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13:960274. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.960274
4. Skowrońska P, Kunicki M, Pastuszek E, Konieczna L, Bączek T, Łukaszuk K. Follicular fat-soluble vitamins as markers of oocyte competency. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2020;66(2):112-121. https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1718244
5. Diba-Bagtash F, Farshbaf-Khalili A, Ghasemzadeh A, Lotz L, Fattahi A, Shahnazi M, Dittrich R. Maternal C-reactive protein and in vitro fertilization (IVF) cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2020;37(11):2635-2641. https://doi.org/10.1007/s10815-020-01924-1
6. Orvieto R, Chen R, Ashkenazi J, Ben-Haroush A, Bar J, Fisch B. C-reactive protein levels in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF cycle. *Human Reproduction.* 2004;19(2):357-359. https://doi.org/10.1093/humrep/deh089

7. Herzberger EH, Miller N, Ghetler Y, Yaniv RT, Keren KA, Shulman A, Wiser A. High C-reactive protein levels in women undergoing IVF are associated with low quality embryos. *Fertility and Sterility*. 2016;106(3):e262. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.756

8. Diba-Bagtash F, Farshbaf-Khalili A, Ghasemzadeh A, Lotz L, Fattahi A, Shahnazi M, Dittrich R. Maternal C-reactive protein and in vitro fertilization (IVF) cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(11):2635-2641. https://doi.org/10.1007/s10815-020-01924-1

9. Özdemir Başer Ö, Göçmen AY, Aydoğan Kırmızı D. The role of inflammation, oxidation and Cystatin-C in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Turkish journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;19(3):229-235. https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.29498

10. Józwik M, Józwik M, Teng C, Battaglia FC. Amino acid, ammonia and urea concentrations in human pre-ovulatory ovarian follicular fluid. *Human Reproduction*. 2006;21(11):2776-2782. https://doi.org/10.1093/humrep/del038

11. Ciepiela P. Is it realistic to consider vitamin D as a follicular and serum marker of human oocyte quality? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019;36(1):175-176. https://doi.org/10.1007/s10815-018-1344-9

12. Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P, Quack-Loetscher K, Gerber B, I'Allemand D, Laimbacher J, Bachmann M, Rizzoli R. *Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012*. Accessed March 05, 2025. https://www.iccidd.org/p142000804.html

13. Чагина Е.А., Турмова Е.П., Баштовая А.Е., Посадская М.В. Патогенетическая роль нарушений обмена фосфора в жизнедеятельности организма. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2022;12-5(75):45-50. Chagina EA, Turmova EP, Bashtovaya AE, Posadskaya MV. The pathogenetic role of phosphorus in the vital activity of the body. *Mezhdunarodnyj zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2022; 12-5(75):45-50. (In Russ.). https://doi.org/10.24412/2500-1000-2022-12-5-45-50

14. Razi Y, Eftekhar M, Fesahat F, Dehghani Firouzabadi R, Razi N, Sabour M, Razi MH. Concentrations of homocysteine in follicular fluid and embryo quality and oocyte maturity in infertile women: a prospective cohort. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021; 41(4):588-593. https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1785409

15. Kucuk T, Horozal PE, Karakulak A, Timucin E, Dattilo M. Follicular homocysteine as a marker of oocyte quality in PCOS and the role of micronutrients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2023;40(8):1933-1941. https://doi.org/10.1007/s10815-023-02847-3

16. Беспалова О.Н., Жернакова Т.С., Шенгелия М.О., Загайнова В.А., Пачулия О.В., Коган И.Ю. Микронутриентный статус женщин с нарушением репродуктивной функции в Северо-Западном регионе Российской Федерации. *Акушерство и гинекология*. 2022;10:93-102. https://doi.org/10.18565/aig.2022.10.93-102 Bespalova ON, Zhernakova TS, Shengelia MO, Zagaynova VA, Pachulia OV, Kogan IYu. Micronutrient status of women with impaired reproductive function in the Northwestern region of Russia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;10:93-102. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2022.10.93-102

17. Hu J, Xu W, Yang H, Mu L. Uric acid participating in female reproductive disorders: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. 2021;19(1):65. https://doi.org/10.1186/s12958-021-00748-7

18. Messalli EM, Schettino MT, Mainini G, Ercolano S, Fuschillo G, Falcone F, Esposito E, Di Donna MC, De Franciscis P, Torella M. The possible role of zinc in the etiopathogenesis of endometriosis. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2014;41(5):541-546.

Поступила 07.01.2024
Received 07.01.2024
Принята к печати 10.04.2024
Accepted 10.04.2024