Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2020, том 19, №1, с. 20–31
Gynecology, Obstetrics and Perinatology, 2020, volume 19, No 1, p. 20–31

DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-20-31

Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости: влияние генеза бесплодия, схемы стимуляции овуляции, препарата для анестезии

Л.Н.Щербакова[1], Е.В.Проскурнина[2], Д.А.Пахомова[1], И.Л.Ушаков[3], А.В.Алексеев[4], М.А.Даренская[5], Л.И.Колесникова[5], О.Б.Панина[1]

[1]Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация;
[2]Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова, Москва, Российская Федерация;
[3]Клиника «Москворечье», Москва, Российская Федерация;
[4]Всероссийский НИИ авиационных материалов, ГНЦ РФ, Москва, Российская Федерация
[5]Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация;

Цель. При помощи оригинальных методик изучить показатели оксидантно-антиоксидантного профиля фолликулярной жидкости в зависимости от генеза бесплодия, схемы стимуляции овуляции и препарата, применяемого для анестезии.
Пациенты и методы. В исследование включена 41 пациентка. Выделены группы: наружный генитальный эндометриоз, трубно-перитонеальное бесплодие, поздний репродуктивный возраст; длинный протокол стимуляции, короткий протокол; без анестезии, группа севофлурана, группа пропофола. Методом хемилюминометрии определяли активность прооксидантных ферментов, антиоксидантную емкость и уровень окисления альбумина. Концентрации металлов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.
Результаты. Более чем в 60% случаев был обнаружен окислительный стресс, главным образом в белковом звене. Не было найдено значимых различий в группах по генезу бесплодия. Гормональная стимуляция приводит к окислительному стрессу, причем большее влияние оказывает длинный протокол. Севофлуран повышает антиоксидантную емкость фолликулярной жидкости. Нарушение оксидантно-прооксидантного равновесия отражается на качестве эмбриона, но не связано с частотой наступления беременности. В исследованных пробах не было найдено значительного количества Cd и Pb и разницы в содержании Fe, Cu, Zn, Se.
Заключение. На оксидантно-антиоксидантное равновесие в фолликуле влияют множество факторов, в том числе протокол стимуляции и анестетики, что следует учитывать при коррекции окислительного стресса.
Ключевые слова: женское бесплодие, микроэлементы, оксидантно-антиоксидантный профиль, фолликулярная жидкость, хемилюминометрия

Для цитирования: Щербакова Л.Н., Проскурнина Е.В., Пахомова Д.А., Ушаков И.Л., Алексеев А.В., Даренская М.А., Колесникова Л.И., Панина О.Б. Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости: влияние генеза бесплодия, схемы стимуляции овуляции, препарата для анестезии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(1): 20–31. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-20-31

Oxidant-antioxidant profile of follicular fluid: impact of the genesis of infertility, ovulation stimulation regimens, and an anaesthetic

L.N.Shcherbakova[1], E.V.Proskurnina[2], D.A.Pakhomova[1], I.L.Ushakov[3], A.V.Alekseev[4], M.A.Darenskaya[5], L.I.Kolesnikova[5], O.B.Panina[1]

[1]M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;
[2]N.P.Bochkov Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation;
[3]«Moskvorechye» Clinic, Moscow, Russian Federation;
[4]All-Russian Research Institute of Aviation Materials, Moscow, Russian Federation;
[5]Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russian Federation

Objective. Using original methods, to study the parameters of oxidant-antioxidant profile of follicular fluid depending on the genesis of infertility, ovulation stimulation regimens, and a drug used for anaesthesia.

Для корреспонденции:

Щербакова Лия Ниязовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27-1
Телефон: (495) 932-8814
E-mail: liya.fbm@gmail.com

Статья поступила 15.09.2019 г., принята к печати 17.02.2020 г.

For correspondence:

Liya N. Shcherbakova, MD, PhD, associate professor at the department of obstetrics and gynaecology, faculty of fundamental medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University

Address: 27-1 Lomonosovskii ave., Moscow, 119192, Russian Federation
Phone: (495) 932-8814
E-mail: liya.fbm@gmail.com

The article was received 15.09.2019, accepted for publication 17.02.2020

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

Patients and methods. The study included 41 patients. The following groups were singled out: external genital endometriosis, tubal-peritoneal infertility, late reproductive age; long protocol, short protocol; without anaesthesia, sevoflurane group, propofol group. The chemiluminescence method was used to determine the activity of pro-oxidant enzymes, antioxidant capacity, and albumin oxidation levels. Concentrations of metals were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry.
Results. In more than 60% of cases, oxidative stress was found, mainly in the protein link. No significant differences among groups in the genesis of infertility have been found. Hormonal stimulation results in oxidative stress, the greatest effect belonging to the long protocol. Sevoflurane increases the antioxidant capacity of follicular fluid. Impairment of the oxidant-prooxidant balance affects the quality of an ambryo, but is not associated with the occurrence of pregnancy. In the examined specimens, Cd and Pb have not been found in significant amounts, neither has there been found any difference in the levels of Fe, Cu, Zn, Se.
Conclusion. The oxidant-antioxidant balance in the follicle is influenced by many factors, including a stimulation protocol and anaesthetics used, which should be taken into account in management of oxidative stress.
Key words: female infertility, trace elements, oxidant-antioxidant profile, follicular fluid, chemiluminescence

For citation: Shcherbakova L.N., Proskurnina E.V., Pakhomova D.A., Ushakov I.L., Alekseev A.V., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Panina O.B. Oxidant-antioxidant profile of follicular fluid: impact of the genesis of infertility, ovulation stimulation regimens, and an anaesthetic. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020; 19(1): 20–31. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-20-31

Вспомогательные репродуктивные технологии на сегодняшний день являются одним из самых распространенных и эффективных методов лечения бесплодия. Успех экстракорпорального оплодотворения зависит от многих факторов: возраста пациентки, причины бесплодия, схемы стимуляции суперовуляции, качества эмбрионов, имплантационной способности эндометрия. В настоящее время активно изучается роль окислительного стресса и микроэлементного состава фолликулярной жидкости как факторов, определяющих исход ЭКО [1, 2]. Под окислительным стрессом понимают дисбаланс между активностью источников свободных радикалов – активных форм кислорода (АФК) – и возможностями антиоксидантной защиты. Известно, что в репродуктивной системе окислительный стресс оказывает негативное влияние на фолликулогенез, созревание и оплодотворение яйцеклеток, развитие эмбрионов. Фолликул с созревающей яйцеклеткой является сложной биохимической средой, в которой происходят различные свободнорадикальные реакции, и основным источником активных форм кислорода в нем являются клетки гранулезы [3, 4]. Свободные радикалы вызывают повреждение ДНК, перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков. Но в то же время контролируемые и адекватные концентрации активных форм кислорода необходимы для регулирования физиологических процессов, которые происходят в фолликуле [5]. Защита клеток гранулезы от избытка супероксидного анион-радикала, образующегося при активном стероидогенезе, осуществляется антиоксидантными ферментами (Cu, Zn-супероксиддисмутаза, каталаза, белки-редоксины), а также низкомолекулярными антиоксидантами (глутатион, аскорбат, альфа-токоферол) [3].

Фолликулярная жидкость является микросредой развивающегося ооцита, поэтому разумно предположить, что ее биохимические характеристики могут играть важную роль в качестве ооцитов, их последующем потенциале для оплодотворения, развития эмбрионов и наступления беременности. Фолликулярная жидкость является легкодоступным для анализа биологическим материалом, свойства которого активно изучаются. В аспекте окислительного стресса, предыдущие исследования в основном были нацелены на поиск и изучение различных маркеров, таких как малоновый диальдегид и 8-изопростаны (маркеры окисления липидов), карбонилы белков (маркеры повреждения белков), 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (маркер повреждения ДНК), а также антиоксидантной емкости (общая антиоксидантная емкость, сумма тиолов, глутатион, аскорбат) или активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатион-редуктаза, глутатион-S-трансфераза), в некоторых работах также оценивали АФК-продуцирующую активность клеток гранулезы [6–8]. Надежность использования данных маркеров для оценки уровня окислительного стресса в фолликулярной жидкости остается неясной из-за множества методических и методологических проблем, однако все исследователи сходятся во мнении, что уровень маркеров окислительного стресса и антиоксидантный потенциал фолликулярной жидкости зависят от возраста пациентки, причины бесплодия, схемы стимуляции суперовуляции, также влияют на качество ооцита и эмбриона [6, 7, 9]. Отмечается также положительный эффект от приема антиоксидантов (в частности, мелатонина) и микроэлементов.

В исследовании использован подход, основанный на оценке активности источников АФК – оксидантных ферментов – вместе с антиоксидантным профилем, определенным по оригинальной методике. Совокупность полученных показателей, которую можно назвать оксидантно-антиоксидантным (или свободнорадикальным) профилем, изучали в зависимости от генеза бесплодия, протокола стимуляции суперовуляции и препарата для анестезии при ЭКО. Поскольку в поддержании свободнорадикального гомеостаза активно участвуют металлы-катализаторы свободнорадикальных реакций, определяли микроэлементный состав фолликулярной жидкости для оценки перспективности данного подхода.

Пациенты и методы

В исследовании участвовали 41 пациентка, проходившие процедуру ЭКО в 2018 г. в Центре планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы (23 человека) и в клинике «Москворечье» г. Москвы (18 человек).

В протокол ЭКО были включены пациентки в возрасте от 25 до 46 лет (средний возраст 37,32 ± 5,4 года). Всем паци-

Электронная версия

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

Таблица 1. **Клиническая характеристика пациенток**
*Table 1. **Clinical characteristic of patients***

Параметр / *Parameter*	Наружный генитальный эндометриоз / *External genital endometriosis* (*n* = 12)	Трубно-перитонеальное бесплодие / *Tubal-peritoneal infertility* (*n* = 18)	Поздний репродуктивный возраст / *Late reproductive age* (*n* = 11)
Возраст, лет / *Age, years*	37,18 ± 5,6	36,88 ± 5,1	38,08 ± 5,6
Количество пациенток с первичным бесплодием / *Number of patients with primary infertility, n (%)*	8 (66,6)	10 (55,5)	8 (72,7)
Уровень АМГ, нг/мл / *AMH level, ng/mL*	1,87 ± 2,29	2,55 ± 1,81	0,91 ± 0,55
Уровень ФСГ, МЕ/л / *FSH level, IU/L*	5,5 ± 2,18	7,86 ± 2,67	13,65 ± 12,3
Схема стимуляции суперовуляции / *Superovulation regimen*			
с ант-ГнРГ / *with GnRH-ant*	*n* = 7	*n* = 9	*n* = 9
с а-ГнРГ / *with GnRH-a*	*n* = 4	*n* = 8	*n* = 1
без стимуляции / *without stimulation*	*n* = 1	*n* = 1	*n* = 1
Общая доза рФСГ, МЕ / *Total dose of rFSH, IU*	2190 ± 102	2203 ± 112	3122 ± 113
Используемый анестетик / *Anaesthetic used*			
севофлуран / *sevoflurane*	*n* = 6	*n* = 7	*n* = 5
пропофол / *propofol*	*n* = 3	*n* = 6	*n* = 2
без анестезии / *without anaesthesia*	*n* = 3	*n* = 5	*n* = 4
Количество полученных ооцитов / *Number of obtained oocytes*			
1–3	*n* = 6	*n* = 7	*n* = 7
4–9	*n* = 2	*n* = 4	*n* = 2
10 и более / *and more*	*n* = 4	*n* = 7	*n* = 2
Количество эмбрионов высокого качества / *Number of high-quality oocytes, n*	5	4	2
Частота наступления беременности (на перенос эмбриона) / *Frequency of pregnancy occurrence (per embryo transfer)*	45,4%	44,4%	36,4%

Электронная версия

енткам было проведено полное клинико-лабораторное обследование: оценка гормонального профиля, УЗИ органов малого таза, контроль овуляции, спермиологическое обследование партнера. Причина бесплодия у всех пациенток была верифицирована: у 12 (29,3%) пациенток – наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), у 18 (43,9%) пациенток – трубно-перитонеальное бесплодие (ТПБ) и 11 (26,8%) пациенток были позднего репродуктивного возраста (позднего РВ).

Стимуляция суперовуляции по длинному протоколу (*n* = 10) заключалась в назначении агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) в суточной дозе 0,5 мг, начиная с середины лютеиновой фазы предыдущего цикла. После подавления функции гипофиза вводились препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в дозе 225–450 МЕ/день относительно возраста, резерва яичника и предыдущих циклов индукции, пока доминантный фолликул не достигал среднего диаметра 18 мм. В коротких протоколах (*n* = 27) те же гонадотропины в тех же дозах вводили на 2–3-й день менструального цикла. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) назначались при достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм. В естественных протоколах циклов ЭКО (*n* = 3) индукторы овуляции не применялись, использовался только триггер овуляции – хорионический гонадотропин (ХГЧ) (5000 или 10000 ЕД однократно) при размере фолликула 18 мм.

Трансвагинальная пункция фолликулов осуществлялась под ультразвуковым контролем под анестезией (*n* = 29) и без применения анестетиков (*n* = 10). В качестве анестетика использовали севофлуран (*n* = 18) и пропофол (*n* = 11). При нормальных показателях спермограммы оплодотворение ооцитов осуществлялось с помощью стандартной процедуры инсеминации ооцитов спермой, при патоспермии – с применением методики ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку). Качество эмбрионов оценивали на 3-й и 5-й день развития. Перенос эмбрионов производили на 3–5-й день культивирования (переносили не более двух эмбрионов). Диагностику беременности осуществляли по уровню β-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови на 14-й день после переноса эмбриона.

Клиническая характеристика пациенток (табл. 1). В группе пациенток с наружным генитальным эндометриозом (*n* = 12) средний возраст составил 37,18 ± 5,6 года. У 8 (66,6%) пациенток было выявлено первичное бесплодие, а у 4 (33,3%) – вторичное. Средняя длительность бесплодия составляла 7 ± 4,5 года. При оценке гормонального профиля среднее значение лютеинизирующего гормона (ЛГ) составило 6,83 ± 3,2 МЕ/л, ФСГ – 5,5 ± 2,18 МЕ/л, антимюллерова гормона (АМГ) – 1,87 ± 2,29 нг/мл. У 4 (33,3%) пациенток в анамнезе были попытки ЭКО, у 8 (66,6%) это была первая попытка. 7 (58,3%) пациенток вступили в короткий протокол ЭКО, 4 (33,3%) – в длинный, 1 (8,3%) пациентке ЭКО проводилось в естественном цикле. При проведении пункции фолликулов у 6 (50%) пациенток было получено от 1 до 3 ооцитов, у 2 (16,6%) – от 4 до 9 ооцитов, у 4 (33,3%) – более 10 ооцитов. У 6 (50%) пациенток в качестве анестезии во время пункции использовали севофлуран, у 3 (25%) – пропофол и у 3 (25%) пункция проводилась без анестезии. Беременность наступила у 5 (41,7%) пациенток при переносе нативных эмбрионов.

В группе пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (*n* = 18) средний возраст составил 36,88 ± 5,1 года. У 10 (55,5%) пациенток наблюдалось первичное бесплодие, у 8 (44,5%) – вторичное. Средняя длительность бесплодия составила 8,4 ± 4,75 года. Уровень гормонов, отражающих овариальный резерв, составил: ЛГ – 5,37 ± 4,1 МЕ/л, ФСГ – 7,86 ± 2,67 МЕ/л, АМГ – 2,55 ± 1,81 нг/мл. У 3 (16,6%) пациенток были в анамнезе попытки ЭКО, у 15 (8,3%) данная попытка была первой. Стимуляция суперовуляции проводи-

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

лась по короткому протоколу ЭКО у 9 (50,0%) и по длинному – у 8 (44,4%) пациенток, ЭКО в естественном цикле было выполнено 1 (5,5%) пациентке. Во время пункции было получено от 1 до 3 ооцитов у 7 (38,8%) женщин, от 4 до 9 ооцитов – у 4 (22,2%), более 10 ооцитов – у 7 (38,8%). Анестезия пункции ооцитов проводилась с использованием севофлурана в 7 (38,8%) наблюдениях, пропофола – в 6 (33,3%), без анестезии – в 5 (27,8%). Эффективность данной попытки ЭКО составила 44%: беременность наступила у 8 пациенток.

В группе пациенток позднего репродуктивного возраста (n = 11) средний возраст составил 38,08 ± 5,6 года. Первичное бесплодие наблюдалось у 8 (72,7 %) пациенток, вторичное – у 3 (27,3%). Средняя продолжительность инфертильности составила 4 ± 1,3 года. Исследование гормонов крови выявило повышение уровня центральных гормонов: ЛГ – 10 ± 3,02 МЕ/л, ФСГ – 13,65 ± 12,3 МЕ/л, и снижение уровня АМГ до 0,91 ± 0,55 нг/мл. Данная попытка ЭКО была первой у 9 (81,8%) пациенток, у 2 (18,2%) пациенток в анамнезе уже были попытки ЭКО. Стимуляция суперовуляции практически у всех пациенток (81,2%) проводилась с применением ант-ГнРГ (n = 9), с а-ГнРГ – у 1 (9,1%), ЭКО без использования индукторов овуляции было применено в 1 (9,1%) наблюдении. У 7 (63,6%) пациенток было получено от 1 до 3 ооцитов, у 2 (18,2%) – от 4 до 9 ооцитов и у 2 (18,2%) – более 10 ооцитов. В качестве анестетика был использован севофлуран в 5 (45,5%) наблюдениях, пропофол в 2 (18,2%), и у 4 (36,4%) пациенток пункция была произведена без анестезии. Частота наступления беременности в группе пациенток позднего репродуктивного возраста составила 36,4% (4 пациентки).

Фолликулярная жидкость была получена при проведении трансвагинальной пункции фолликулов яичника под контролем УЗИ. Полученный материл хранили в стандартных вакуумных пробирках с гепарином лития при температуре –20°С до проведения аналитических исследований.

Методики исследования. Антиоксидантный профиль регистрировали на одноканальном хемилюминометре (Lum-5773, «ДИСофт», Россия) согласно методике, описанной в [10]. Микропробирку объемом 1,5 мл, содержащую 2,5 мМ 2,2'-азо-бис(2-амидинопропан)-гидрохлорида (АБАП) и 10 мкМ люминола, помещали в хемилюминометр при температуре 37°С. Как только регистрируемое свечение достигало стационарного уровня (I_0), в микропробирку добавляли 50 мкл фолликулярной жидкости, предварительно разбавленной в 450 мкл фосфатного буферного раствора (pH 7,4), и перемешивали. На хемилюминограмме регистрировалось затухание свечения вследствие реакции антиоксидантов фолликулярной жидкости с радикалами, образующимися при термоиндуцированном распаде АБАП. После расходования антиоксидантов свечение возобновлялось на новом стационарном уровне I. Из хемилюминограммы оценивали следующие показатели: I_0 – начальный уровень стационарного свечения, I – уровень конечного стационарного свечения после израсходования антиоксидантов образца; S – площадь подавления свечения за счет действия антиоксидантов (рис. 1).

Регистрацию прооксидантной активности проводили на 12-канальном хемилюминометре (Lum-1220, «ДиСофт», Россия) по оригинальной методике: в пробирку вносили аликвоту фолликулярной жидкости и записывали спонтанную хемилюминесценцию в течение нескольких минут, после добавляли люцигенин – селективный хемилюминесцентный зонд на супероксидный анион-радикал – и восстановительный эквивалент, далее регистрировали уровень стимулированного свечения I_{Ox}.

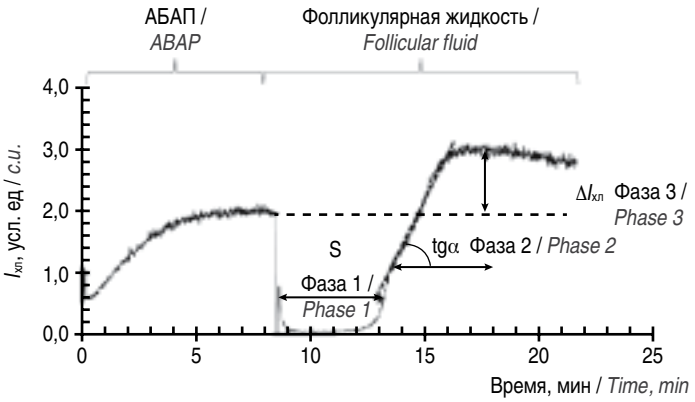

Рис. 1. **Антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости и аналитические сигналы:** площадь подавления свечения S, разность между исходным и конечным стационарным уровнями ΔI.

Fig. 1. ***Antioxidant profile of follicular fluid and analytic signals:*** *luminescence inhibition area S, difference between the initial and final stationary levels ΔI.*

Концентрацию микроэлементов в фолликулярной жидкости определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) «iCAP Q» («Thermo Fisher Scientific», Германия). При построении градуировки для аналитического определения использовали стандартные растворы Ti, V, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, Mo, Cs, Ba и Pb с концентрацией 1 г/л производства «High-Purity Standards», США. В качестве плазмообразующего, распылительного и вспомогательного газа использовали аргон с чистотой 99,998%. Образцы фоликулярной жидкости массой по 0,5 г, по 4 параллельных пробы, растворяли в 10 мл концентрированной HNO_3. Нагрев автоклавов в микроволновой системе до 180°С осуществляли в течение 20 мин, затем еще 20 мин поддерживали температуру 180°С. К полученному раствору добавляли 10 мл воды, перемешивали и отбирали 2 мл аликвотной части в колбу 10 мл, далее вносили внутренний стандарт, доводили до метки и использовали непосредственно для измерения прибором. Для построения градуировочных зависимостей интенсивностей сигналов от концентрации использовали метод добавок, при котором известные содержания определяемых элементов вводят как добавки непосредственно в анализируемый в образец.

Из параметров антиоксидантного профиля наиболее информативными являются площадь подавления свечения S и прирост стационарного уровня ΔI (рис. 1). Площадь подавления свечения S отражает антиоксидантную активность, обусловленную сильными антиоксидантами – мочевой кислотой и аскорбатом. Прирост стационарного уровня I (ΔI) обусловлен прооксидантной активностью альбумина за счет реакций единственной тиоловой группы. Косвенно этот параметр отражает уровень окислительной модифика-

Электронная версия

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

Таблица 2. **Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости при бесплодии различного генеза**
*Table 2. **Oxidant-antioxidant profile of follicular fluid in infertility of varied genesis***

Показатели свободно-радикального профиля* / *Parameters of free radical profile**	Причина бесплодия / *Cause of infertility*			Достоверность различий / *Significance of differences*	
	НГЭ / *EGE* (n = 12)	ТПБ / *TPI* (n = 18)	Поздний РВ / *Late RA* (n = 13)	*p между НГЭ и ТПБ / **p between EGE and TPI*	*p между ТПБ и поздним РВ / **p between TPI and late RA*
S	339 (138; 568)	314 (61; 631)	361 (46; 696)	0,884	0,438
ΔI	1,0 (0,09; 1,98)	1,03 (0,03; 1,48)	1,2 (0,2; 1,2)	0,632	0,642
I_{Ox}	5,7 (1,3; 32,8)	9,8 (0,3; 93,2)	7,6 (0,2; 28,9)	0,305	0,173
Количество пациенток с окислительным стрессом, % / *Number of patients with oxidative stress, %*	50	72	45	>0,05	>0,05

**Все показатели приведены в условных единицах в виде медианы и межквартильного размаха (в скобках).*
**All parameters are given in conditional units as a median and an interquartile range (in brackets).*

ции альбумина – чем ниже абсолютный прирост свечения ΔI, тем о более выраженном окислении тиоловой группы можно говорить.

Прооксидантную активность оценивали по оригинальной методике, впервые примененной в данном исследовании, – измеряли интенсивность хемилюминесценции после добавления восстановительного эквивалента (I_{Ox}). Этот параметр отражает суммарную стимулированную активность прооксидантных ферментов, прежде всего ксантиноксидазы.

Поскольку активность прооксидантных систем должна быть сбалансирована потенциалом антиоксидантной защиты, теоретически I_{Ox} и параметры антиоксидантного профиля должны быть взаимосвязаны. Рассчитаны коэффициенты корреляции между параметрами S и I_{Ox}, ΔI и I_{Ox}. Действительно, между параметрами ΔI и I_{Ox} была выявлена слабая обратная связь (r = –0,21), а между параметрами S и I_{Ox} – обратная связь умеренной силы (r = –0,49).

Статистическая обработка данных. Математическую обработку полученных результатов проводили при помощи программного пакета SPSS Statistics 21. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро–Уилка. При несоответствии выборки нормальному распределению использовали непараметрические методы анализа данных. Для оценки качественных признаков с ненормальным распределением использовали медиану (*Me*) и межквартильный размах (25-й и 75-й процентили). Для сравнения двух независимых выборок с количественными признаками использовали критерий Манна–Уитни. Для определения статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частоты) рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Доверительный интервал указан как $Me \pm m$, где *Me* – медиана, а $m = 2\sigma$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости при бесплодии различного генеза

Не было выявлено значимых различий в антиоксидантной и прооксидантной активности фолликулярной жидкости у пациенток с различным генезом бесплодия при сравнении отдельных показателей. Описательная статистика для площади подавления свечения S, прироста стационарного уровня ΔI и интенсивности хемилюминесценции после добавления восстановительного эквивалента I_{Ox} представлена в табл. 2.

Фолликулярная жидкость по составу близка плазме крови, поэтому для оценки уровня окислительного стресса в фолликулярной жидкости можно использовать референтные значения, полученные нами ранее для плазмы крови: S (195–405), ΔI (1,5–2,2).

Окислительный стресс в фолликуле был выявлен у 50% пациенток с НГЭ, у 72% пациенток ТПБ и 45% женщин позднего РВ. Эти данные можно интерпретировать следующим образом: окислительный стресс в фолликулярной жидкости при бесплодии затрагивает в первую очередь белковое звено – наблюдается окислительная модификация альбумина, косвенно свидетельствующая о снижении антиоксидантного потенциала системы глутатиона. Уменьшение антиоксидантной емкости мочевой кислоты и аскорбата не характерно, наоборот, в ряде случаев наблюдали даже незначительное повышение этого параметра, возможно, как компенсаторный эффект повышения активности прооксидантных ферментов.

Полученные данные не противоречат недавним исследованиям других авторов. Nishihara et al. не выявили достоверных различий в общей антиоксидантной емкости, в концентрации витамина С и 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина у пациенток с НГЭ, ТПБ, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и мужским бесплодием в паре; достоверные различия были получены только в концентрации глутатиона в фолликулярной жидкости у пациенток с эндометриозом в сравнении с группой с мужским бесплодием [7], что согласуется с нашими исследованиями, поскольку параметр ΔI косвенно отражает состояние антиоксидантной системы глутатиона. В исследовании Appasamy et al. не было выявлено связи между общей антиоксидантной емкостью фолликулярной жидкости и причиной бесплодия или наступлением беременности в циклах ЭКО с использованием а-ГнРГ. Mathyk et al. в своей работе исключили пациенток с эндометриозом, значимых различий уровня антиоксидантной емкости в жидкости фолликула при различных формах бесплодия (ТПБ, СПКЯ, мужское и неясное) также установлено не было [11].

Можно предположить, что свободнорадикальный гомеостаз в фолликуле обусловлен не только возрастом пациентки, овариальным резервом, причиной бесплодия, но во многом зависит от схемы стимуляции суперовуляции и воздействия препаратов, применяемых для анестезии во время трансвагинальной пункции.

Электронная версия

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости и протоколы стимуляции суперовуляции

При изучении влияния протокола стимуляции суперовуляции на оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости установлено, что в длинном (n = 13) протоколе индукции суперовуляции окислительный стресс был выявлен у 38% пациенток, а в коротком протоколе – только у 16 % (табл. 3).

При сравнении площади подавления свечения S были установлены статистически значимые различия между группами пациенток, получавших а-ГнРГ и ант-ГнРГ: 254 (61; 563) усл. ед. против 385 (45; 696) усл. ед., т.е. длинные протоколы характеризовались уменьшением антиоксидантной активности, обусловленной действием сильных антиоксидантов – мочевой кислоты и аскорбата. Мочевая кислота является главным ингибитором нитрования белков пероксинитритом по механизму, согласно которому урат конкурирует с тирозином за промежуточные метаболиты, образующиеся при распаде пероксинитрита, но при этом мочевая кислота не оказывает протективного действия против других видов окислительного повреждения. Известно, что фолликулярная жидкость является средой, содержащей высокие концентрации белка, следовательно, ингибирование нитрования протеинов является одним из ключевых звеньев антиоксидантной защиты в фолликуле. О снижении антиоксидантной емкости фолликулярной жидкости на фоне индукции суперовуляции с применением а-ГнРГ указывается и в исследовании Celik et al. [12]. Снижение антиоксидантной емкости при использовании а-ГнРГ может быть связано с применением в длинных протоколах более высоких доз гонадотропинов, которые могут вызывать повышенный окислительный стресс. В работе Wiener-Megnazi et al. было показано, что в фолликулярной жидкости индекс окислительного стресса, оцениваемый с помощью термохемилюминесценции, обратно коррелировал с количеством ампул гонадотропинов, что, по-видимому, свидетельствовало о гонадотропин-зависимом увеличении активности свободных радикалов [13]. Есть также мнение, что протокол стимуляции не влияет на параметры окислительного стресса и исход ЭКО, хотя гормональная стимуляция изменяет уровень супероксиддисмутазы (СОД), малонового диальдегида и восстановленного глутатиона [14].

В итоге оценка уровня окислительного стресса при различных причинах бесплодия в зависимости от протокола стимуляции показала, что наибольшая частота окислительного стресса наблюдалась при использовании а-ГнРГ как при ТПБ (у 25% протоколы с а-ГнРГ, у 11,1% – с ант-ГнРГ), так и при НГЭ (у 25% пациенток с длинными и у 14,3% с короткими протокалами).

Таблица 3. **Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости при разных схемах стимуляции суперовуляции**
Table 3. ***Oxidant-antioxidant profile of follicular fluid in various superovulation regimens***

Показатели свободно-радикального профиля* / *Parameters of free-radical profile**	Длинный протокол ЭКО / *Long protocol IVF* (n = 13)	Короткий протокол ЭКО / *Short protocol* (n = 25)	p
S	254 (61; 563)	385,49 (45,81; 696,16)	0,035
ΔI	1,24 (0,21; 3,67)	1,13 (0,03; 3,98)	0,632
I_{ox}	7,68 (0,3; 91,18)	5,67 (0,22; 63,29)	0,123
Количество пациенток с окислительным стрессом, % / *Number of patients with oxidative stress, %*	38	16	>0,05

**Все показатели приведены в условных единицах в виде медианы и межквартильного размаха (в скобках).*
**All parameters are given in conditional units as a median and an interquartile range (in brackets).*

Электронная версия

Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости и препараты, применяемые для анестезии

Пункцию фолликулов яичника проводили с использованием севофлурана (n = 18) и пропофола (n = 11). Если на УЗИ после гормональной стимуляции визуализировался единственный фолликул в яичнике, пункцию проводили без анестезии (n = 10). Сравнение показателей антиоксидантной активности фолликулярной жидкости показало достоверные различия в увеличении антиоксидантной емкости ($Me(S)$) при использовании севофлурана: 395 (229; 696) усл. ед. против 306 (84; 630) усл. ед. при применении пропофола и 272 (45; 538) усл. ед. у пациенток без анестезии (табл. 4). Таким образом, севофлуран оказывал влияние на антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости, значимо увеличивая антиоксидантную емкость по сравнению с группой без анестезии. Этим может быть объяснен т.н. эффект прекондиционирования, ранее описанный при кардиохирургических операциях с применением севофлурана.

Прекондиционирование – это феномен метаболической адаптации отдельных органов и организма в целом к гипоксии и/или ишемии, который заключается в увеличении клеточной устойчивости при кратковременном повторяющемся воздействии потенциально вредным стимулом, т.е. прекон-

Таблица 4. **Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости в зависимости от препарата для анестезии**
Table 4. ***Oxidant-antioxidant profile of follicular fluid depending on an anaesthetic***

Показатели свободно-радикального профиля* / *Parameters of free-radical profile**	Анестетик / *Anaesthetic*			Достоверность / *Significance*		
	севофлуран / *sevoflurane* (n = 18)	пропофол / *propofol* (n = 11)	без анестезии / *without anaesthesia* (n = 10)	p между севофл. и пропоф. / *between sevof. and propofol*	p между севофл. и без анест. / *between sevofl. and w/o anaesth.*	p между пропоф. и без анест. / *between propofol and w/o anaesth.*
S	395 (229; 696)	306 (84; 630)	272 (45; 538)	0,01	0,02	0,12
ΔI	1,3 (0,1; 3,6)	0,5 (0,03; 2,3)	0,8 (0,2; 2,4)	0,08	0,38	0,08
I_{ox}	2,8 (0,2; 32,7)	5,1 (2,3; 93,1)	11,6 (0,3; 32,7)	0,06	0,5	0,17

** Все показатели приведены в условных единицах в виде медианы и межквартильного размаха (в скобках).*
**All parameters are given in conditional units as a median and an interquartile range (in brackets).*

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

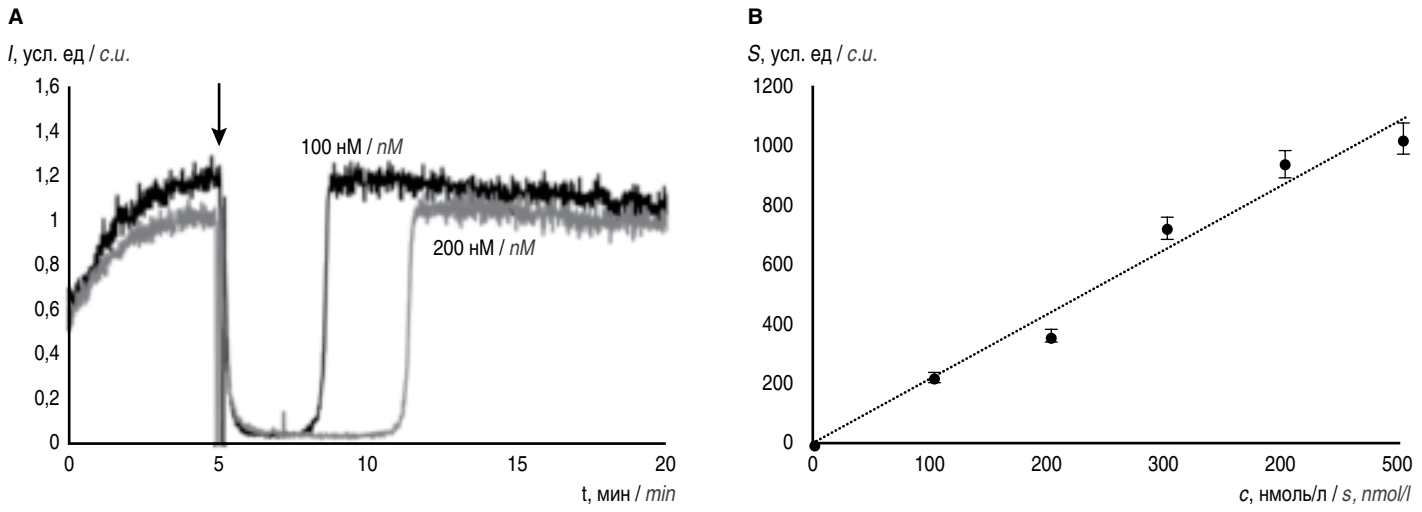

Рис. 2. **Результаты определения антиоксидантной активности тролокса:** А – хемилюминограммы тролокса (концентрации указаны на рисунке) в системе 2,5 мМ АБАП + 10 мкМ люминол, стрелкой показан момент добавления тролокса, после которого регистрируется депрессия свечения; В – градуировочная зависимость площади подавления от концентрации тролокса в системе, $n = 5$; уравнение градуировочной зависимости: $S = 2{,}16c + 3{,}82$, $R^2 = 0{,}9773$, где S – площадь подавления.

Fig. 2. ***Results of determining the antioxidant activity of trolox:*** *A – trolox chemiluminogram (concentrations are shown in Figure) in the 2.5 mM ABAP + 10 μM luminol system, the arrow indicates the moment of adding trolox, after which a luminescence depression is recorded; B – grading dependence between an inhibition area and trolox concentrations in the system, n = 5; the grading dependence equation: S = 2.16s + 3,82, $R^2 = 0.9773$, where S is an inhibition area.*

Электронная версия

диционирование запускает эндогенные механизмы адаптации организма к повреждающему фактору и является своеобразной «тренировкой» [15]. Показано, что севофлуран снижает поступление кальция в клетки, вызывает сохранение энергетических субстратов и предупреждает развитие апоптоза за счет увеличения синтеза антиоксидантных ферментов и, как следствие, приводит к уменьшению зоны некроза миокарда [16, 17]. Однако возможности фармакологического прекондиционирования севофлураном в практике ЭКО ранее не рассматривались, в связи с этим мы оценили антиоксидантную емкость фолликулярной жидкости при воздействии севофлураном в пересчете на тролокс – водорастворимый аналог витамина Е (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхромо-2-карбоновая кислота). Тролокс является общепринятым стандартным сильным антиоксидантом, реагирующим со свободными радикалами в соотношении 1:1. Форма аналитического сигнала и градуировочная зависимость по тролоксу приведены на рис. 2.

По данным градуировочного графика рассчитана антиоксидантная емкость севофлурана в пересчете на единицу концентрации тролокса: 0,5 мкМ севофлурана характеризуется антиоксидантной емкостью 0,01 мкМ тролоксового эквивалента, таким образом, севофлуран действительно проявляет антиоксидантные свойства, причем является антиоксидантом более слабым, чем тролокс, примерно в 50 раз.

Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости и качество эмбрионов

Была выявлена связь между уровнем окислительного стресса в фолликулярной жидкости и качеством эмбрионов. Наименьшая антиоксидантная емкость была зарегистрирована у пациенток с плохим качеством эмбрионов – *Me*(*S*) 273 (84; 495) усл. ед. против 320 (145; 564) у пациенток с хорошим качеством эмбрионов и 343 (161; 634) – со средним качеством. Различия между группами не были статистически значимыми в силу малой выборки пациенток ($p = 0{,}06$)

Таблица 5. **Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости и качество эмбрионов** *Table 5.* ***Oxidant-antioxidant profile of follicular fluid and the quality of embryos***

Показатели свободно-радикального профиля* / *Parameters of free-radical profile**	Качество эмбриона / *Embryo quality*			Достоверность различий / *Significance of differences*
	хорошее качество / *good quality* ($n = 11$)	среднее качество / *moderate quality* ($n = 16$)	плохое качество / *poor quality* ($n = 14$)	
S	320 (145; 564)	343 (161; 634)	273 (84; 495)	$p > 0{,}05$
ΔI	1,16 (0,15; 3,66)	1,38 (0,03; 3,48)	1,21(0,54; 1,84)	$p > 0{,}05$
I_{ox}	8,71 (0,3; 63,39)	4,78 (0,68; 63,2)	5,44 (0,3; 93,18)	$p > 0{,}05$
Количество пациенток с окислительным стрессом / *Number of patients with oxidative stress*	3 (27,3%)	4 (25%)	9 (64,3%)##	0,058#

**Все показатели приведены в условных единицах в виде медианы и межквартильного размаха (в скобках).*
#Критерий χ^2 (множественное сравнение).
##p = 0,017 при сравнении пациенток с плохим качеством эмбрионов против пациенток с хорошим/средним качеством (критерий χ^2).
**All parameters are given in conditional units as a median and an interquartile range (in brackets).*
#χ^2 test (multiple comparison).
##p = 0.017 in comparing patients with a poor-quality embryos versus patients with a good/moderate quality (χ^2 test).

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

Таблица 6. **Свободнорадикальный гомеостаз фолликулярной жидкости и наступление беременности**
Table 6. ***Free-radical homeostasis of follicular fluid and occurrence of pregnancy***

Показатели свободно-радикального профиля* / *Parameters of free-radical profile**	Беременность / наступление / *occurrence* (n = 17)	Беременность / отсутствие / *absence* (n = 23)	p
S	229 (45; 631)	323 (61; 563)	>0,05
ΔI	0,73 (0,03; 3,47)	1,24 (0,1; 3,67)	>0,05
I_{ox}	6,16 (2,6; 63,2)	9,16 (0,3; 93,8)	>0,05
Количество пациенток с окислительным стрессом / *Number of patients with oxidative stress*	3 (17,6%)	7 (30,4%)	>0,05

** Все показатели приведены в условных единицах в виде медианы и межквартильного размаха (в скобках).*
**All parameters are given in conditional units as a median and an interquartile range (in brackets).*

(табл. 5). Оценка значимости различий плохого качества эмбрионов по сравнению с хорошим/средним качеством в зависимости от уровня окислительного стресса в фолликулярной жидкости показала достоверность различий согласно критерию χ^2 (p = 0,017), т.е. нарушения свободнорадикального гомеостаза в фолликулярной жидкости отражаются на дальнейшем качестве эмбрионов.

В предыдущих исследованиях также было показано повышение в фолликулярной жидкости маркера повреждения ДНК 8-OHdG у пациенток с низким уровнем оплодотворения и бластоцист хорошего качества [7]. Jana S. et al. продемонстрировали, что значительное снижение общей антиоксидантной емкости фолликулярной жидкости коррелирует с плохим качеством ооцитов и эмбрионов и низким уровнем оплодотворения [18]. О положительной корреляции общей антиоксидантной емкости фолликулярной жидкости с качеством эмбрионов в ЭКО сообщается и в работе Pasqualotto et al. [19]. В то же время есть и иные исследования, в которых общая антиоксидантная емкость фолликулярной жидкости не отражала уровень оплодотворения и качество эмбрионов [7].

При сопоставлении качества эмбрионов и показателей свободнорадикального гомеостаза фолликулярной жидкости в зависимости от генеза бесплодия было установлено, что в группах НГЭ и ТПБ при низком качестве эмбрионов наблюдался наибольший процент окислительного стресса (67 и 60% соответственно). У пациенток позднего репродуктивного возраста окислительный стресс выявлялся как при хорошем (50%), так и при плохом качестве эмбрионов (67%). Данные результаты очевидны и отражают возрастные изменения свободнорадикального гомеостаза как на системном, так и на локальном уровнях.

Во всех трех группах пациенток частота наступления беременности не коррелировала с антиоксидантным статусом фолликулярной жидкости. В случае наступившей беременности и ее отсутствии параметры свободнорадикального профиля были сопоставимы (табл. 6).

Схожие результаты об отсутствии связи между уровнем окислительного стресса и наступлением беременности были получены и в других исследованиях [7, 20]. Более того, работа Attaran et al. показала, что уровень АФК в фолликулярной жидкости положительно коррелирует с эффективностью ЭКО [21]. Повышение концентрации АФК играет физиологическую роль в слиянии яйцеклетки и сперматозоида и улучшает развитие бластоцисты человека. Эти данные позволяют предположить, что незначительный уровень окислительного стресса необходим для развития эмбрионов. С другой стороны, Pasqualotto et al. продемонстрировали, что у пациенток, у которых беременность не наступила, в фолликулярной жидкости были снижены уровни перекисного окисления липидов и общей антиоксидантной емкости по сравнению с забеременевшими в результате ЭКО пациентками, однако достоверные различия в этих параметрах были получены только после проведения поправки на возраст [19]. Мы считаем, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, имеет ли увеличение прооксидантной или антиоксидантной активности в фолликулярной жидкости значение для прогнозирования наступления беременности.

Электронная версия

Таблица 7. **Содержание Fe, Cu, Zn, Se в фолликулярной жидкости для трех случаев бесплодия**
Table 7. ***Levels of Fe, Cu, Zn, Se in follicular fluid for three infertility cases***

№ образца / *No of specimen*	Содержание элементов, мкг/л (мкмоль/л) / *Levels of elements, μg/L (μmol/L)*			
	Fe	Cu	Zn	Se
1	1599,6 (28,6)	844,9 (13,2)	479,6 (7,6)	271,6 (3,4)
2	665,3 (11,9)	795,1 (12,4)	594,8 (9,4)	264,0 (3,3)
3	1065,5 (19,0)	1072,3 (16,7)	624,3 (9,9)	294,8 (3,7)

Микроэлементы в фолликулярной жидкости при бесплодии

Для изучения перспектив дальнейшего исследования микроэлементного состава фолликулярной жидкости были проанализированы три образца:

№ 1 – трубно-перитонеальный фактор бесплодия, высокий овариальный резерв (АМГ 7,14 нг/мл), стимуляция ант-ГнРГ, получено 11 зрелых ооцитов, оплодотворено 8 ооцитов.

№ 2 – бесплодие сочетанного генеза, сниженный овариальный резерв (АМГ 0,95 нг/мл), стимуляция ант-ГнРГ, получено 4 зрелых ооцита, оплодотворено 2 ооцита.

№ 3 – бесплодие сочетанного генеза, сниженный овариальный резерв (АМГ 0,64 нг/мл), ЭКО в естественном цикле, ооцитов не получено.

В табл. 7 приведены концентрации микроэлементов, участвующих в поддержании оксидантно-антиоксидантного

Таблица 8. **Содержание микроэлементов в фолликулярной жидкости для трех случаев бесплодия**
Table 8. ***Trace element levels in follicular fluid for three infertility cases***

№ образца / *No of specimen*	Содержание элементов, мкг/л / *Levels of elements, μg/L*							
	Ti	V	Mo	Pb	Rb	Cs	Ba	Sr
1	1970,6	20,9	56,7	2,1	121,7	0,43	10,2	35,5
2	529,8	15,3	63,7	2,9	149,8	0,22	17,1	21,6
3	818,5	23,0	54,2	6,1	157,8	0,78	8,6	32,8

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

равновесия (Fe, Cu, Zn, Se). Поскольку метод ИСП-МС является многоэлементным, были определены концентрации других микроэлементов (табл. 8). Данные приведены в виде средних значений из 4 параллельных опытов, $s_r < 0,10$.

Несмотря на, казалось бы, простое с аналитической точки зрения исследование содержания микроэлементов в фолликулярной жидкости, в научной литературе имеется немного работ, посвященных этому вопросу. Прежде всего, речь идет об анализе токсичных металлов (кадмий, мышьяк, ртуть, свинец) и об их влиянии на ооцит. Также изучают биологически активные металлы, входящие в состав ферментов, – медь, цинк, селен, железо. Большинство работ проведены с использованием атомно-абсорбционной спектроскопии.

Железо проявляет выраженные прооксидантные свойства и может быть индуктором окислительного стресса. Действительно, исследование фолликулярной жидкости больных талассемией, показано, что уровень железа и ферритина в них в 6,7 и 53,3 раза выше, чем в контрольной группе, в то время как содержание меди было примерно одинаковым. Содержание железа в образцах фолликулярной жидкости контрольной группы было 388 ± 110 мкг/л (ниже, чем полученные нами данные, в несколько раз), меди – 922 ± 204 мкг/л (согласуется с нашими результатами). По отношению к ДНК и салицилату фолликулярная жидкость больных талассемией проявляла выраженную окислительную активность, что, по предположению авторов, может быть причиной нарушения репродуктивной функции у этих пациентов [22]. В этой же работе авторы определяли содержание кальция (86,9 ± 11,6 мкг/мл), меди (1,16 ± ± 0,29 мкг/мл) и цинка (0,72 ± 0,12 мкг/мл) в фолликулярной жидкости пациенток при ЭКО, что в целом согласуется с нашими данными. Исследователи пришли к выводу, что концентрация этих металлов не коррелирует с размером фолликула, наличия в нем ооцита и качества ооцита, в то время как содержание меди в фолликулярной жидкости оказывает влияние на качество ооцита [22]. Показано, что при СПКЯ концентрация Cu в фолликулярной жидкости выше, чем в контрольной группе здоровых женщин и в группе с непроходимостью маточных труб [23].

Содержание селена, входящего в состав антиоксидантного фермента глутатион-пероксидазы, было снижено у женщин с идиопатическим бесплодием, а также в фолликулах с низким качеством ооцита – 0,44 мкмоль/л по сравнению с 0,51 мкмоль/л (определено методом атомно-абсорбционной спектроскопии) [24]. По нашим данным, содержание селена в фолликулярной жидкости составляет порядка 3,5 мкмоль/л.

Авторы работы [25] определяли содержание токсичных элементов Cd, Hg, Pb и As в крови и фолликулярной жидкости, обращая особое внимание на кадмий как конкурент кальция в биологических процессах. Они показали, что концентрация кадмия в фолликулярной жидкости примерно в два раза меньше, чем в крови, и не коррелирует с исходом ЭКО. Авторы полагают, что мишенью токсичных металлов являются клетки гранулезы, защищающие ооцит от воздействия. В наших пробах концентрации кадмия, ртути и мышьяка были ниже предела обнаружения метода.

В работе Paksy et al. изучалось среднее содержание свинца в фолликулярной жидкости – 11,29 ± 1,38 мкг/л, в наших образцах содержание свинца оказалось в несколько раз меньше [26]. Авторы пришли к заключению, что свинец в этих концентрациях не оказывает специфического влияния на стероидогенез клеток гранулезы и, по-видимому, не представляет опасности в отношении секреции прогестерона яичником. В публикации Zha et al. были представлены другие цифры: в фолликулярной жидкости бесплодных пар содержание Pb было 151,06 мкг/л, Cd – 2,02 мкг/л, Zn – 0,54 мг/л (что сопоставимо с нашими данными), Mn – 28,54 мкг/л [27].

По исследованиям таких элементов, как Ti, V, Mo, Rb, Cs, Sr, в литературе не удалось найти данных, но обращает внимание значительное по сравнению с другими микроэлементами содержание Ti. В свете последних данных о токсичности наночастиц диоксида титана, входящих в состав таблеток, косметических средств и пищевых продуктов, на эти результаты следует обратить внимание [28–30].

В целом в исследованных пробах не было найдено значительного количества токсичных элементов (Cd, Pb), как и значительной разницы в содержании элементов свободнорадикального гомеостаза – Fe, Cu, Zn, Se, что не исключает необходимости подобных исследований в случаях, связанных с экологически неблагоприятными условиями или профессиональной вредностью.

Электронная версия

Заключение

Нами проведена комплексная оценка оксидантно-антиоксидантного профиля в фолликулярной жидкости, включающая определение показателей, характеризующих активность прооксидантных ферментов и состояние антиоксидантной системы – емкость сильных антиоксидантов (мочевой кислоты и аскорбата) и уровень окисленного альбумина, зависящий от системы глутатиона.

Показано, что при бесплодии в фолликуле в большинстве случаев развивается окислительный стресс, главным образом в белковом звене, а емкость сильных антиоксидантов остается в норме или даже незначительно повышается, возможно, вследствие компенсаторных механизмов. В нашем исследовании фактор бесплодия не влиял значимо на исследуемые показатели. Стимуляция суперовуляции приводила к нарушению окидантно-антиоксидантного равновесия в сторону окислительного стресса, причем длинный протокол оказывал большее влияние – уменьшалась емкость сильных антиоксидантов.

Показано, что севофлуран обладает собственным антиоксидантным действием и повышает антиоксидантную емкость фолликулярной жидкости, что может привести к эффекту прекондиционирования, описанному для кардиохирургических операций, и благоприятно повлиять на ооцит. В целом нарушения оксидантно-антиоксидантного равновесия отражались на качестве эмбриона, но не были связаны с частотой наступления беременности.

Информация о финансировании
Работа поддержана грантом РФФИ № 18-015-00234.
Financial support
The work was supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research No 18-015-00234.

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Kumar S, Mishra V, Thaker R, Gor M, Perumal S, Joshi P, et al. Role of environmental factors & oxidative stress with respect to *in vitro* fertilization outcome. Indian J Med Res. 2018 Dec;148(Suppl):S125-33. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_ 1864_17
2. Глазкова ОЛ, Колода ЮА, Подзолкова НМ, Аншина МБ. Особенности стимуляции суперовуляции и исходов ЭКО/ИКСИ у пациенток с ожирением. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(4):13-7. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-13-17
3. Шестакова МА, Проскурнина ЕВ, Щербакова ЛН, Панина ОБ. Клетки гранулезы как источники активных форм кислорода. Акушерство и гинекология. 2019;1:42-9. DOI: 10.18565/aig.2019.1.42-49
4. Lai Q, Xiang W, Li Q, Zhang H, Li Y, Zhu G, et al. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Front Med. 2018 Oct;12(5):518-24. DOI: 10.1007/s11684-017-0575-y. Epub 2017 Dec 19.
5. Rizzo A, Roscino MT, Binetti F, Sciorsci RL. Roles of reactive oxygen species in female reproduction. Reprod Domest Anim. 2012 Apr;47(2):344-52. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2011.01891.x. Epub 2011 Oct 25.
6. Юдин СМ, Юдин ВС, Советкин СВ. Влияние соматостатинсодержащего средства на фолликулогенез. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(2):26-33. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-2-26-33
7. Nishihara T, Matsumoto K, Hosoi Y, Morimoto Y. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in follicular fluid for human *in vitro* fertilization outcome. Reprod Med Biol. 2018 Aug 24;17(4):481-6. DOI: 10.1002/rmb2.12229. eCollection 2018 Oct.
8. Becatti M, Fucci R, Mannucci A, Barygina V, Mugnaini M, Criscuoli L, et al. A Biochemical Approach to Detect Oxidative Stress in Infertile Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Procedures. Int J Mol Sci. 2018 Feb 16;19(2). pii: E592. DOI: 10.3390/ijms19020592
9. Borowiecka M, Wojsiat J, Polac I, Radwan M, Radwan P, Zbikowska HM. Oxidative stress markers in follicular fluid of women undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer. Syst Biol Reprod Med. 2012 Dec;58(6):301-5. DOI: 10.3109/19396368.2012.701367. Epub 2012 Sep 5.
10. Алексеев АВ, Проскурнина ЕВ, Владимиров ЮА. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азобис(2-амидинопропана). Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2012;53(3):187-93.
11. Aydogan Mathyk B, Aslan Cetin B, Vardagli D, Zengin E, Sofiyeva N, Irez T, et al. Comparison of antagonist mild and long agonist protocols in terms of follicular fluid total antioxidant capacity. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Apr;57(2):194-9. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.02.005
12. Celik E, Celik O, Kumbak B, Yilmaz E, Turkcuoglu I, Simsek Y, et al. A comparative study on oxidative and antioxidative markers of serum and follicular fluid in GnRH agonist and antagonist cycles. J Assist Reprod Genet. 2012 Nov;29(11):1175-83. DOI: 10.1007/s10815-012-9843-6. Epub 2012 Aug 12.
13. Wiener-Megnazi Z, Vardi L, Lissak A, Shnizer S, Reznick AZ, Ishai D, et al. Oxidative stress indices in follicular fluid as measured by the thermochemiluminescence assay correlate with outcome parameters *in vitro* fertilization. Fertil Steril. 2004;82(Suppl 3):1171-6.
14. Tulic L, Vidakovic S, Tulic I, Curcic M, Stojnic J, Jeremic K. Oxidative Stress Markers in GnRH Agonist and Antagonist Protocols in IVF. J Med Biochem. 2017;36(2):163-70.
15. Левченкова ОС, Новиков ВЕ. Возможности фармакологического прекондиционирования. Вестник РАМН. 2016;71(1):16-24. DOI: 10.15690/vramn626
16. Wenlan L, Zhongyuan X, Shaoqing L, Liying Z, Bo Z, Min L. MiR-34a-5p mediates sevoflurane preconditioning induced inhibition of hypoxia/reoxygenation injury through STX1A in cardiomyocytes. Biomed Pharmacother. 2018 Jun;102:153-9. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.002. Epub 2018 Mar 22.
17. Chen Y, Nie H, Tian L, Tong L, Deng J, Zhang Y, et al. Sevoflurane preconditioning-induced neuroprotection is associated with Akt activation via carboxy-terminal modulator protein inhibition. Br J Anaesth. 2015 Feb;114(2):327-35. DOI: 10.1093/bja/aeu271. Epub 2014 Sep 2.
18. Jana SK, K NB, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Upper control limit of reactive oxygen species in follicular fluid beyond which viable embryo formation is not favorable. Reprod Toxicol. 2010 Jul;29(4):447-51. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.04.002. Epub 2010 Apr 18.
19. Pasqualotto EB, Agarwal A, Sharma RK, Izzo VM, Pinotti JA, Joshi NJ, et al. Effect of oxidative stress in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive procedures. Fertil Steril. 2004;81(4):973-6.
20. Appasamy M, Jauniaux E, Serhal P, Al-Qahtani A, Groome NP, Muttukrishna S. Evaluation of the relationship between follicular fluid oxidative stress, ovarian hormones, and response to gonadotropin stimulation. Fertil Steril. 2008 Apr;89(4):912-21. Epub 2007 Aug 6.
21. Attaran M, Pasqualotto E, Falcone T, Goldberg JM, Miller KF, Agarwal A, et al. The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of *in vitro* fertilization. Int J Fertil Womens Med. 2000 Sep-Oct;45(5):314-20.
22. Tolunay HE, Sukur YE, Ozkavukcu S, Seval MM, Ates C, Turksoy VA, et al. Heavy metal and trace element concentrations in blood and follicular fluid affect ART outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Mar;198:73-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.001. Epub 2016 Jan 11.
23. Sun Y, Wang W, Guo Y, Zheng B, Li H, Chen J, et al. High copper levels in follicular fluid affect follicle development in polycystic ovary syndrome patients: Population-based and in vitro studies. Toxicol Appl Pharmacol. 2019 Feb 15;365:101-11. DOI: 10.1016/j.taap.2019.01.008. Epub 2019 Jan 11.
24. Paszkowski T, Traub AI, Robinson SY, McMaster D. Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. Clin Chim Acta. 1995 May 15;236(2):173-80.
25. Drbohlav P, Bencko V, Masata J, Bendl J, Rezacova J, Zouhar T, et al. Detection of cadmium and zinc in the blood and follicular fluid in women in the IVF and ET program. Ceska Gynekol. 1998 Aug;63(4):292-300.
26. Paksy K, Gati I, Naray M, Rajczy K. Lead accumulation in human ovarian follicular fluid, and *in vitro* effect of lead on progesterone production by cultured human ovarian granulosa cells. J Toxicol Environ Health A. 2001;62(5):359-66.
27. Zha SW, Yu JQ, Liu JY, Pan L, Lin N, Zha J, et al. Contents of lead, cadmium, zinc and manganese in the follicular fluid and semen of non-professionally exposed infertile couples. Zhonghua Nan Ke Xue. 2008;14(6):494-7.
28. Hou J, Wang L, Wang C, Zhang S, Liu H, Li S, et al. Toxicity and mechanisms of action of titanium dioxide nanoparticles in living organisms. J Environ Sci (China). 2019;75:40-53.
29. Iavicoli I, Leso V, Fontana L, Bergamaschi A. Toxicological effects of titanium dioxide nanoparticles: a review of *in vitro* mammalian studies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011;15(5):481-508.
30. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. Part Fibre Toxicol. 2013 Apr 15;10:15. DOI: 10.1186/1743-8977-10-15

References

1. Kumar S, Mishra V, Thaker R, Gor M, Perumal S, Joshi P, et al. Role of environmental factors & oxidative stress with respect to *in vitro* fertilization

Электронная версия

© Издательство «Династия», 2020

outcome. Indian J Med Res. 2018 Dec;148(Suppl):S125-33. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1864_17
2. Glazkova OL, Koloda YuA, Podzolkova NM, Anshina MB. Specificities of controlled ovarian hyperstimulation and outcomes of IVF/ICSI in obese patients. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2016;15(4): 13-7. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-13-17 (In Russian).
3. Shestakova MA, Proskurnina EV, Shcherbakova LN, Panina OB. Granulosa cells as sources of reactive oxygen species. Obstetrics and Gynecology. 2019;1:42-9. DOI: 10.18565/aig.2019.1.42-49 (In Russian).
4. Lai Q, Xiang W, Li Q, Zhang H, Li Y, Zhu G, et al. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Front Med. 2018 Oct;12(5):518-24. DOI: 10.1007/s11684-017-0575-y. Epub 2017 Dec 19.
5. Rizzo A, Roscino MT, Binetti F, Sciorsci RL. Roles of reactive oxygen species in female reproduction. Reprod Domest Anim. 2012 Apr;47(2):344-52. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2011.01891.x. Epub 2011 Oct 25.
6. Yudin SM, Yudin VS, Sovetkin SV. Influence of a somatostatin-containing preparation on folliculogenesis. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2017;16(2):26-33. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-2-26-33 (In Russian).
7. Nishihara T, Matsumoto K, Hosoi Y, Morimoto Y. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in follicular fluid for human *in vitro* fertilization outcome. Reprod Med Biol. 2018 Aug 24;17(4):481-6. DOI: 10.1002/rmb2.12229. eCollection 2018 Oct.
8. Becatti M, Fucci R, Mannucci A, Barygina V, Mugnaini M, Criscuoli L, et al. A Biochemical Approach to Detect Oxidative Stress in Infertile Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Procedures. Int J Mol Sci. 2018 Feb 16;19(2). pii: E592. DOI: 10.3390/ijms19020592
9. Borowiecka M, Wojsiat J, Polac I, Radwan M, Radwan P, Zbikowska HM. Oxidative stress markers in follicular fluid of women undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer. Syst Biol Reprod Med. 2012 Dec;58(6):301-5. DOI: 10.3109/19396368.2012.701367. Epub 2012 Sep 5.
10. Alekseev AV, Proskurnina EV, Vladimirov YuA. Determination of antioxidants by sensitized chemiluminescence using 2,2'-azo-bis(2-amidinopropane). Moscow University Chemistry Bulletin.. 2012;53(3):187-93. (In Russian).
11. Aydogan Mathyk B, Aslan Cetin B, Vardagli D, Zengin E, Sofiyeva N, Irez T, et al. Comparison of antagonist mild and long agonist protocols in terms of follicular fluid total antioxidant capacity. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Apr;57(2):194-9. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.02.005
12. Celik E, Celik O, Kumbak B, Yilmaz E, Turkcuoglu I, Simsek Y, et al. A comparative study on oxidative and antioxidative markers of serum and follicular fluid in GnRH agonist and antagonist cycles. J Assist Reprod Genet. 2012 Nov;29(11):1175-83. DOI: 10.1007/s10815-012-9843-6. Epub 2012 Aug 12.
13. Wiener-Megnazi Z, Vardi L, Lissak A, Shnizer S, Reznick AZ, Ishai D, et al. Oxidative stress indices in follicular fluid as measured by the thermochemiluminescence assay correlate with outcome parameters *in vitro* fertilization. Fertil Steril. 2004;82(Suppl 3):1171-6.
14. Tulic L, Vidakovic S, Tulic I, Curcic M, Stojnic J, Jeremic K. Oxidative Stress Markers in GnRH Agonist and Antagonist Protocols in IVF. J Med Biochem. 2017;36(2):163-70.
15. Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of Pharmacological Preconditioning. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2016;71(1):16-24. DOI: 10.15690/vramn626 (In Russian).
16. Wenlan L, Zhongyuan X, Shaoqing L, Liying Z, Bo Z, Min L. MiR-34a-5p mediates sevoflurane preconditioning induced inhibition of hypoxia/reoxygenation injury through STX1A in cardiomyocytes. Biomed Pharmacother. 2018 Jun;102:153-9. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.002. Epub 2018 Mar 22.
17. Chen Y, Nie H, Tian L, Tong L, Deng J, Zhang Y, et al. Sevoflurane preconditioning-induced neuroprotection is associated with Akt activation via carboxy-terminal modulator protein inhibition. Br J Anaesth. 2015 Feb;114(2):327-35. DOI: 10.1093/bja/aeu271. Epub 2014 Sep 2.
18. Jana SK, K NB, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Upper control limit of reactive oxygen species in follicular fluid beyond which viable embryo formation is not favorable. Reprod Toxicol. 2010 Jul;29(4):447-51. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.04.002. Epub 2010 Apr 18.
19. Pasqualotto EB, Agarwal A, Sharma RK, Izzo VM, Pinotti JA, Joshi NJ, et al. Effect of oxidative stress in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive procedures. Fertil Steril. 2004;81(4):973-6.
20. Appasamy M, Jauniaux E, Serhal P, Al-Qahtani A, Groome NP, Muttukrishna S. Evaluation of the relationship between follicular fluid oxidative stress, ovarian hormones, and response to gonadotropin stimulation. Fertil Steril. 2008 Apr;89(4):912-21. Epub 2007 Aug 6.
21. Attaran M, Pasqualotto E, Falcone T, Goldberg JM, Miller KF, Agarwal A, et al. The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of *in vitro* fertilization. Int J Fertil Womens Med. 2000 Sep-Oct;45(5):314-20.
22. Tolunay HE, Sukur YE, Ozkavukcu S, Seval MM, Ates C, Turksoy VA, et al. Heavy metal and trace element concentrations in blood and follicular fluid affect ART outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Mar;198:73-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.001. Epub 2016 Jan 11.
23. Sun Y, Wang W, Guo Y, Zheng B, Li H, Chen J, et al. High copper levels in follicular fluid affect follicle development in polycystic ovary syndrome patients: Population-based and *in vitro* studies. Toxicol Appl Pharmacol. 2019 Feb 15;365:101-11. DOI: 10.1016/j.taap.2019.01.008. Epub 2019 Jan 11.
24. Paszkowski T, Traub AI, Robinson SY, McMaster D. Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. Clin Chim Acta. 1995 May 15;236(2):173-80.
25. Drbohlav P, Bencko V, Masata J, Bendl J, Rezacova J, Zouhar T, et al. Detection of cadmium and zinc in the blood and follicular fluid in women in the IVF and ET program. Ceska Gynekol. 1998 Aug;63(4):292-300.
26. Paksy K, Gati I, Naray M, Rajczy K. Lead accumulation in human ovarian follicular fluid, and *in vitro* effect of lead on progesterone production by cultured human ovarian granulosa cells. J Toxicol Environ Health A. 2001;62(5):359-66.
27. Zha SW, Yu JQ, Liu JY, Pan L, Lin N, Zha J, et al. Contents of lead, cadmium, zinc and manganese in the follicular fluid and semen of non-professionally exposed infertile couples. Zhonghua Nan Ke Xue. 2008;14(6):494-7.
28. Hou J, Wang L, Wang C, Zhang S, Liu H, Li S, et al. Toxicity and mechanisms of action of titanium dioxide nanoparticles in living organisms. J Environ Sci (China). 2019;75:40-53.
29. Iavicoli I, Leso V, Fontana L, Bergamaschi A. Toxicological effects of titanium dioxide nanoparticles: a review of *in vitro* mammalian studies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011;15(5):481-508.
30. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. Part Fibre Toxicol. 2013 Apr 15;10:15. DOI: 10.1186/1743-8977-10-15

Электронная версия

Информация о соавторах:

Проскурнина Елена Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П.Бочкова
Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1
Телефон: (495) 111-0303
E-mail: proskurnina@gmail.com

Пахомова Дарья Александровна, студент факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 27-1
Телефон: (495) 932-8814
E-mail: daria.kochurina95@gmail.com

Ушаков Игорь Леонидович, врач анестезиолог-реаниматолог клиники «Москворечье»
Адрес: 115409, Москва, ул. Москворечье, 16
Телефон: (499) 324-2233
E-mail: igorus68@gmail.com

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

Алексеев Андрей Владимирович, кандидат биологических наук, научный сотрудник Всероссийского НИИ авиационных материалов ГНЦ РФ
Адрес: 105005, Москва, ул. Радио, 17
Телефон: (499) 124-6444
E-mail: kvark-87@mail.ru

Даренская Марина Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Телефон: (3952) 20-7367
E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Колесникова Любовь Ильинична, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16
Телефон: (3952) 20-7367
E-mail: kolesnikova20121@mail.ru

Панина Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова
Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27-1
Телефон: (495) 932-8814
E-mail: olgapanina@yandex.ru

Information about co-authors:

Elena V. Proskurnina, MD, PhD, DSc, associate professor, leading research fellow at the laboratory of molecular biology, N.P.Bochkov Research Centre of Medical Genetics
Address: 1 Moskvorech'e str., Moscow, 115478, Russian Federation
Phone: (495) 111-0303
E-mail: proskurnina@gmail.com

Darya A. Pakhomova, student at the faculty of fundamental medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University
Address: 27-1 Lomonosovskii ave., Moscow, 119192, Russian Federation
Phone: (495) 932-8814
E-mail: daria.kochurina95@gmail.com

Igor L. Ushakov, MD, anaesthesiologist-resuscitation specialist at the «Moskvorechye» Clinic
Address: 16 Moskvorech'e str., Moscow, 115409, Russian Federation
Phone: (499) 324-2233
E-mail: igorus68@gmail.com

Andrey V. Alekseev, PhD in Biology, research fellow at the All-Russian Research Institute of Aviation Materials
Address: 17 Radio str., Moscow, 105005, Russian Federation
Phone: (499) 124-6444
E-mail: kvark-87@mail.ru

Marina A. Darenskaya, DSc in Biology, leading research fellow at the laboratory of pathophysiology, Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction
Address: 16 Timiryazev str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 20-7367
E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Lyubov I. Kolesnikova, MD, PhD, DSc, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, research director of the Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction
Address: 16 Timiryazev str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
Phone: (3952) 20-7367
E-mail: kolesnikova20121@mail.ru

Olga B. Panina, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of obstetrics and gynaecology, faculty of fundamental medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University
Address: 27-1 Lomonosovskii ave., Moscow, 119192, Russian Federation
Phone: (495) 932-8814
E-mail: olgapanina@yandex.ru

Электронная версия

Репродуктивные исходы после лапароскопической цистэктомии у бесплодных пациенток с III–IV стадией эндометриоза: когорта с 6–10-летним периодом наблюдения

Эндометриоз яичников является наиболее распространенной формой эндометриоза (ЭМ), поражающей более 40% женщин с ЭМ. В настоящее время спорным остается хирургическое вмешательство у бесплодных пациенток с эндометриозом яичников, особенно у тех, у кого ЭМ III–IV стадии. Очень мало исследований было проведено для анализа наступления беременности у пациенток с эндометриомой более 5 лет после операции. Поэтому целью данного исследования было изучение частоты наступления беременности и связанных с ней факторов у больных эндометриомой и эндометриозом III–IV стадии при длительном наблюдении в послеоперационном периоде.

Методы. Нами обследованы 347 пациенток с эндометриозом яичников, среди них 59 бесплодных пациенток с эндометриозом III–V стадии, которые после лапароскопического иссечения эндометриомы яичников, выполненного одним врачом в госпитале Медицинского колледжа Пекинского союза с января 2009 г. по апрель 2013 г., не менее 5 лет находились под послеоперационным наблюдением.

Результаты. Всего было набрано 59 бесплодных пациенток. Средний возраст составил 31,8 ± 3,6 года. Средний размер эндометриомы составил 6,8 ± 3,3 см. До операции дисменорея присутствовала в 88,1% (52/59) случаев, а хроническая тазовая боль – в 9 (15,3%) случаях. Всего 20,3% (12/59) случаев сочетались с лейомиомой, 52,5% (31/59) – с глубоким инфильтрационным эндометриозом, 39,0% (23/59) – с аденомиозом. Во время лапароскопии 21 (35,6%) случай был расценен как III стадия и 38 (64,4%) – как IV стадия ЭМ в соответствии с пересмотренной классификацией Американского общества фертильности (AFS). После лапароскопической цистэктомии 38 (64,4%) пациенток успешно забеременели к 5-му году наблюдений. Все пациентки были разделены на две группы по результатам послеоперационной беременности. При одномерном анализе установлено, что более высокий средний возраст в сочетании с аденомиозом – фактор неблагоприятных исходов в отношении послеоперационной беременности ($p < 0,05$). В то же время средний возраст, хроническая тазовая боль и аденомиоз являлись независимыми факторами риска исходов беременности в различных группах обследованных ($p < 0,05$). При минимальном сроке наблюдения 6 лет во всей исследуемой когорте наблюдалось 23,7% (14/59) рецидивов.

Заключение. У бесплодных пациенток с эндометриомой и ЭМ III–IV стадии после лапароскопической цистэктомии может наблюдаться более низкая частота наступления беременности, если они старше по возрасту и у них присутствуют хроническая тазовая боль и аденомиоз. Наши данные показали более низкую частоту рецидивов эндометрием на фоне сравнительно высокой частоты наступления беременности после операции.

Sun TT, Chen SK, Li XY, Zhang JJ, Dai Y, Shi JH, Jia SZ, Wu YS, Leng JH. Fertility Outcomes After Laparoscopic Cystectomy in Infertile Patients with Stage III–IV Endometriosis: a Cohort with 6–10 years of Follow-up. Adv Ther. 2020 Mar 21. DOI: 10.1007/s12325-020-01299-w

© Издательство «Династия», 2020
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru