

# Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

А.Г. Бурдули<sup>✉</sup>, Н.А. Кициловская, Ю.В. Сухова, И.А. Ведихина, Т.Ю. Иванец, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>burdulianna@gmail.com

## Аннотация

В обзоре представлены данные о метаболитах фолликулярной жидкости (ФЖ) с позиций репродуктивной медицины и их использовании с целью предикции исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Рассматриваются различные составляющие данной биологической среды (гормоны, липиды, мелатонин и др.) с оценкой их предиктивной значимости в прогнозировании эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Приведены данные об экспериментальных направлениях в этой области и перспективах их использования в клинической практике. Подчеркивается необходимость расширения и интенсификации исследований в области анализа состава ФЖ вследствие растущей клинической потребности и нерешенности задачи повышения эффективности программ ВРТ.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных в последние годы.

**Результаты.** В качестве неинвазивных маркеров качества ооцитов/эмбрионов активно изучаются различные метаболиты ФЖ, учитывая установленный факт прямого влияния ее состава на рост и созревание ооцитов, а в последующем и на процесс фертилизации. Приведены данные об экспериментальных направлениях в этой области и перспективах их использования в клинической практике. Однако данные клинических исследований в отношении связи уровней различных метаболитов ФЖ и исходов программ ЭКО противоречивы.

**Заключение.** Необходимы расширение и интенсификация исследований в области поиска и применения надежных предикторов в прогнозировании исходов программ ВРТ вследствие больших экономических затрат на дорогостоящее лечение бесплодия методом ЭКО.

**Ключевые слова:** фолликулярная жидкость, программы вспомогательных репродуктивных технологий, стероидные гормоны, липиды, мелатонин, ооциты, эмбрионы.

**Для цитирования:** Бурдули А.Г., Кициловская Н.А., Сухова Ю.В. и др. Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21 (6): 36–40. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190663

Review

# Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review)

Anna G. Burduli<sup>✉</sup>, Natalia A. Kitsilovskaya, Yuliya V. Sukhova, Irina A. Vedikhina, Tatiana Y. Ivanets, Vitaliy V. Chagovets, Nataliia L. Starodubtseva, Vladimir E. Frankevich

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>burdulianna@gmail.com

## Abstract

The review presents data on metabolites in the follicular fluid (FF) from the perspective of reproductive medicine and their use in order to predict outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs. It considers various components of this biological medium (hormones, lipids, melatonin, etc.) with an assessment of their predictive value in prognosis of the effectiveness of in vitro fertilization (IVF) programs. The data on experimental directions in this field and the prospects for their use in clinical practice are presented. The article emphasizes that the growing clinical need and the unsolved problem of increasing the effectiveness of ART programs determine the need for further studies of the FF composition.

**Materials and methods.** The review includes data related to this topic from foreign and Russian articles found in PubMed which were published in recent years.

**Results.** Given the established fact of a direct effect of FF composition on growth and maturation of oocytes, and further, on the fertilization process, various FF metabolites are actively investigated as non-invasive markers of quality of oocytes/embryos. The article provides data on the experimental directions in this field and the prospects for their use in clinical practice. However, clinical studies of a relation between various FF metabolites levels and outcomes of IVF programs are contradictory.

**Conclusion.** Owing large economic cost for treatment of infertility with IVF, there is need for expansion and intensification of studies to identify and use reliable predictors in prognosis of ART programs outcomes.

**Key words:** follicular fluid, assisted reproductive technology programs, steroid hormones, lipids, melatonin, oocytes, embryos.

**For citation:** Burduli A.G., Kitsilovskaya N.A., Sukhova Yu.V. et al. Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review). Gynecology. 2019; 21 (6): 36–40. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190663

## Введение

Оценка качества ооцита – одна из ключевых задач эмбриологии в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), позволяющая произвести в последующем селекцию лучших эмбрионов с максимальным потенциалом к имплантации. Фолликулярная жидкость (ФЖ) является биологической средой, в которой происходят важные для последующей фертилизации этапы оогенеза. Успех процесса фертилизации во многом зависит от стадии развития ооцита, процесса созревания и роста яйцеклетки. Данные биологические феномены зависят от

сложных динамических взаимоотношений между развивающейся яйцеклеткой и ее микроокружением – ФЖ и структурными компонентами фолликула.

Состав ФЖ разнообразный и представлен стероидными гормонами, ферментами, электролитами, цитокинами, метаболитами, антиоксидантами. Данные вещества выступают в роли посредников, обеспечивающих взаимодействие клеток антральных фолликулов и ооцита. Данные обзора литературы представляют информацию о роли различных составляющих ФЖ в предикции качества ооцитов/эмбрионов и исходов программ ВРТ.

## Синтез компонентов ФЖ

Структурными составляющими антрального фолликула являются базальная мембрана, а также два слоя клеток теки (внутренний и наружный) и клетки гранулезы внутренней выстилки фолликула, формирующие вместе с яйцеклеткой так называемый ооцит-кумуляный комплекс. Перечисленные компоненты фолликула, в частности ооцит-кумуляный комплекс, играют важную роль в созревании ооцита, обеспечивая транспорт ряда биологически активных веществ, сигнальных молекул и предшественников гормонов в развивающийся ооцит. Процессы как фолликулогенеза, так и оогенеза во многом зависят от формирования полости внутри фолликула, заполненной ФЖ [1]. Синтез ФЖ обеспечивается двумя источниками: транспортом из кровеносных сосудов, окружающих текальную ткань [2], и через ее выработку клетками гранулезы [3].

В состав ФЖ входят ряд гормонов, липиды, различные цитокины, ферменты, факторы роста (эпидермальный фактор роста), трансформирующий фактор роста  $\alpha$ ; электролиты, активные формы кислорода и антиоксиданты, мелатонин [4]. Таким образом, помимо транспорта необходимых для оогенеза веществ ФЖ представляет собой уникальную среду, обеспечивающую диалог между различными клетками антрального фолликула.

## Гормоны ФЖ

Среди важных параметров состава ФЖ изначально выделены уровни различных репродуктивных гормонов: фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, гормон роста, хорионический гонадотропин человека, прогестерон, эстрадиол, различные фракции андрогенов. Гормональный профиль ФЖ (частично транссудата) зависит от состава плазмы, а также уровня секреции андрогенов, эстрадиола и прогестерона внутри фолликула (синтез гормонов осуществляется клетками гранулезы и теки), а также механизма интрафолликулярной обратной связи, регулирующей стероидогенез и обеспечивающей оптимальную среду для процесса оогенеза (описан пока только на животной модели) [5]. Однако в научной среде активно обсуждается вопрос выбора наилучшего способа анализа гормональных показателей с учетом возможности использования как иммунных методов [6], так и методов высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

Использование гормональных параметров в качестве предикторов исходов программ ВРТ активно обсуждается в течение трех последних десятилетий [7–10]. Одним из последних опубликованных исследований на эту тему является работа K. Walters и соавт. (2018 г.) [11], результаты которой показали, что уровни изученных стероидных гормонов (прогестерона, эстрадиола, эстрона, дегидроэпиандростерона, андростендиона, тестостерона, дигидротестостерона,  $3\alpha,5\alpha$ -андростендиола,  $3\beta,5\alpha$ -андростендиола) в ФЖ и сыворотке крови после стимуляции суперовуляции не могут выступать в качестве предикторов исхода программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Авторы провели проспективное обсервационное когортное исследование образцов ФЖ и сыворотки крови женщин с использованием жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией: изучались уровни гормонов сыворотки крови до начала стимуляции и в день забора ооцитов, а также образцы ФЖ самого крупного антрального фолликула. Ведущим гормональным предиктором таких параметров, как число преовуляторных фолликулов, полученных/оплодотворенных ооцитов, бластоцист, являлся исходный уровень антимюллерова гормона (АМГ). Эстрадиол ФЖ – негативный предиктор только числа полученных ооцитов и бластоцист.

Изучение связи уровней АМГ ФЖ и качества ооцитов и последующего имплантационного потенциала полученных эмбрионов продолжается. Известно, что АМГ является важным регулятором развития фолликула и ключевым маркером овариального резерва, а также возможным индикатором качества ооцитов. Так в исследовании A. Kedem-Dickman и соавт. (2012 г.) [12] определены более высокие

уровни АМГ в ФЖ при получении незрелых ооцитов по сравнению с ооцитами на стадии МII. При изучении связи между концентрациями АМГ ФЖ и частотой фертилизации и образования бластоцист и исходов программ ВРТ получены противоречивые результаты [13]. Такие же неоднозначные данные опубликованы и для использования уровня прогестерона ФЖ как предиктора качества получаемых ооцитов, а также наступления беременности при проведении программ ЭКО, учитывая его важную роль в процессах оогенеза/эмбриогенеза, последующей имплантации и сохранения беременности.

Крайне важным для правильного обеспечения роста и развития фолликула является процесс стероидогенеза. В свою очередь, именно прогестерон является ведущим гормоном в преовуляторной ФЖ после пика лютеинизирующего гормона, и этот факт позволяет ряду исследователей предположить его влияние в ФЖ на качество ооцитов и их потенциал к оплодотворению [4], хотя механизм этого действия не установлен.

По данным метаанализа и систематического обзора 2019 г. о связи прогестерона ФЖ и исходов программ ВРТ [14], включившего в анализ 13 исследований и 1009 собранных образцов ФЖ, уровень прогестерона при успешной фертилизации был выше, чем при неудаче оплодотворения, как в циклах ЭКО (разница 33%;  $p < 0,001$ ), так и при интрацитоплазматической инъекции сперматозоида – ИКСИ (34%;  $p = 0,004$ ). Однако авторы указывают на различные методы измерения прогестерона в заявленных исследованиях и разные схемы стимуляции в программах ВРТ, поэтому использование прогестерона в качестве маркера качества ооцита пока не может быть рекомендовано.

В опубликованной работе Y. O'Brien и соавт. (2019 г.) [15] отметили, что в ходе проспективного когортного исследования с участием 88 женщин, проходящих лечение в рамках программы ЭКО, собрана ФЖ из первого аспирируемого фолликула с последующим отдельным культивированием полученного оплодотворенного ооцита. При сравнении уровней прогестерона и АМГ в 2 группах пациенток [1-я ( $n=23$ ) – успешное оплодотворение и культивирование до стадии бластоцисты и 2-я ( $n=19$ ) – успешное оплодотворение и остановка дробления до этапа образования бластоцисты], не отличающихся по клинико-anamnestическим параметрам [возрасту матери, индексу массы тела, акушерскому анамнезу, параметрам овариального резерва (число антральных фолликулов) и числу полученных ооцитов] и особенностям лечения (соотношение ЭКО/ИКСИ), концентрации данных гормонов в 1-й группе были значимо выше (прогестерон –  $p = 0,013$ ; АМГ –  $p = 0,007$ ). Учитывая число ооцитов, из которых в дальнейшем были получены бластоцисты, а также концентрации изучаемых гормонов в ФЖ, установлена положительная предиктивная значимость для АМГ  $> 15$  пмоль/л – 76,96%, а для прогестерона более 60 мг/мл – 90,99%. В 6 образцах ФЖ определены концентрации прогестерона более 60 мг/мл и АМГ  $> 15$  пмоль/л, ооциты из данных фолликулов в 100% случаев достигли стадии бластоцисты (положительная предиктивная значимость – 96,83%). Авторы рекомендуют сочетание анализа параметров ФЖ с рутинной морфологической оценкой для более точного определения имплантационного потенциала эмбриона.

Еще одной группой гормонов, широко представленных в ФЖ, являются андрогены, играющие важную роль в развитии фолликула. В отличие от других стероидных гормонов (эстрогены, прогестерон) не определено колебаний в уровнях тестостерона в зрелых фолликулах и отмечен его прогрессивный рост с увеличением фолликула [16]. Уровень тестостерона зрелых фолликулов выше у женщин с синдромом поликистозных яичников по сравнению с уровнем у женщин с мужским фактором бесплодия, а стимуляция суперовуляции у доноров ооцитов лишь незначительно увеличивает уровни тестостерона в ФЖ по сравнению с циклами без стимуляции [17].

В проспективном когортном исследовании M. Kushnir и соавт. (2016 г.) [10] определены концентрации 14 эндогенных стероидов (методом жидкостной хроматографии и

масс-спектрометрии) в ФЖ аспирированных фолликулов у 14 женщин с бесплодием в цикле стимуляции суперовуляции. В дальнейшем 10 аспирированных ооцитов были ассоциированы с живорождением, 12 – с ненаступлением беременности. Ведущим андрогеном, определенным в ФЖ, был андростендион. С живорождением были ассоциированы низкие уровни прегненолона, низкое соотношение андростендиона к дегидроэпиандростерону, тестостерона к дегидроэпиандростерону, высокие соотношения эстрадиола к тестостерону, эстрогена к андростендиону. В группе с ненаступившей беременностью в 4 из 12 образцов ФЖ общие концентрации андрогенов были в среднем выше, чем в группе с живорождением. Авторы объясняют полученные результаты повышенным потреблением предшественников, необходимых в процессе биосинтеза эстрогенов в фолликулах, ассоциированных с живорождением.

Еще одним стероидным гормоном, определяемым в ФЖ и играющим ключевую роль в процессах фолликуло/оогенеза, продукции АМГ, стероидогенеза, рецептивности эндометрия, является витамин D. Исследования связи витамина D как в сыворотке крови, так и в ФЖ, с исходами программ ВРТ противоречивы [18, 19].

По данным метаанализа 2014 г. [20], не обнаружено статистически значимой разницы при дефиците витамина D в сыворотке крови и при его нормальных значениях в плане наступления клинической беременности в программах ВРТ. По данным метаанализа 2016 г. [21], дефицит витамина D в сыворотке крови ассоциирован со снижением вероятности живорождения (относительный риск – ОР 0,76; 95% доверительный интервал – ДИ 0,61–0,93).

По данным метаанализа 2018 г. [22], включившего в себя и одно исследование с оценкой уровня витамина D в ФЖ, не определено связи дефицита витамина D и частоты наступления клинической беременности (ОР 0,91; 95% ДИ 0,77–1,07). Однако при анализе исследований с учетом оценки витамина D и в сыворотке крови его уровень был связан с живорождением (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,90).

По данным исследования A. Shehadeh и соавт. (2019 г.) [23], основным объектом которого является исследование липидных компонентов ФЖ, производные витамина D накапливаются в ФЖ женщин с положительными исходами беременности.

### Липиды ФЖ

Среди метаболитов ФЖ, активно изучаемых с развитием липидного анализа, ряд исследователей выделяют различные классы липидов, ассоциированные с процессом развития фолликула/ооцита. При разделении пациенток на 2 группы (по факту положительного и отрицательного исхода беременности) авторы отметили изменение соотношения различных классов: выраженное снижение уровней триглицеридов почти в 2 раза ( $p < 0,001$ ), накопление мембранных липидов – фосфолипидов и сфинголипидов (10–50%;  $p < 0,001$ ) и пониженные уровни эфиров холестерина в группе с положительным исходом беременности.

Среди активных метаболитов ФЖ также выделяют широко представленные в данной биологической среде липопротеины высокой плотности (ЛПВП). В исследовании R. Browne и соавт. (2009 г.) [24] проведен липидный анализ ФЖ 81 женщины, проходившей лечение в рамках программы ЭКО/ИКСИ. Оценивались морфологические параметры раннего эмбриогенеза, а также ЛПВП и жирорастворимые микронутриенты методом жидкостной хроматографии. Определены отрицательные корреляции между фрагментацией эмбрионов и следующими показателями липидного профиля: ЛПВП [холестерол] ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,01$ ),  $\alpha$ -токоферол ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,01$ ), s-токоферол ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ) и  $\beta$ -криптоксантин ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,01$ ). При проведении порядковой логистической регрессии авторы установили, что нормированное на  $\gamma$ -токоферол увеличение содержания  $\beta$ -криптоксантина на 0,1 мкмоль/л связано с 75% снижением вероятности повышенной фрагментации эмбрионов ( $p = 0,010$ ). Таким образом, авторы продемонстрировали, что различные компоненты ЛПВП ФЖ, включая холесте-

рол, аполипопротеин А<sub>1</sub>, а также микронутриенты,  $\beta$ -криптоксантин,  $\gamma$ -токоферол, могут выступать в качестве предикторов фрагментации эмбрионов в программах ВРТ.

Существенным ограничением интерпретации полученных результатов является отсутствие четких данных о том, чем является состав ЛПВП в ФЖ – отражением внутрифолликулярного синтеза или все же отражением процесса их образования вне фолликула. Также следует учитывать вероятность влияния данных липидных компонентов на развитие ооцита вне зависимости от механизмов внутрифолликулярного транспорта холестерина и фосфолипидов. Липопротеины оказывают важное влияние на состав внутрифолликулярного холестерина – предшественника в синтезе других стероидных гормонов, в том числе и прогестерона.

Еще одним подходом изучения связи метаболитов ФЖ и качества ооцитов/репродуктивных исходов является использование метаболомного анализа для поиска оптимальных биомаркеров в разных возрастных группах пациенток. При анализе липидного состава ФЖ у пациенток в программе ЭКО моложе ( $n = 17$ ) и старше 35 лет ( $n = 12$ ) F. Cordeiro и соавт. (2018 г.) [25] определены возрастассоциированные панели липидов. В данном проспективном исследовании использован метод времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией. Так, в группе женщин старше 35 лет в ФЖ представлены большие концентрации сфингомиелина, диацилглицерола, триацилглицерола. Диацилглицерол может оказывать стимулирующее апоптотическое действие на клетки гранулезы, влияя на процессы оогенеза [26]. В свою очередь высокое содержание сфингомиелина в ФЖ также описано у пациенток с синдромом поликистозных яичников по сравнению с пациентками без этого заболевания, это косвенно может указывать, что данный липид связан с неудовлетворительным качеством ооцита [27]. Высокое содержание глицеролипидов в ФЖ женщин позднего репродуктивного возраста может также быть связано с изменением качества ооцитов. Как показано в исследовании F. Cordeiro и соавт. (2018 г.) [25], триглицериды ассоциированы со снижением процессов созревания ооцитов, что приводит к уменьшению количества получаемых ооцитов на стадии МII. Подобные тенденции описаны и у пациенток с ожирением [28].

У пациенток раннего репродуктивного возраста определено более высокое содержание таких липидов, как фосфатидилхолин (метаболизм которого ассоциирован с дегенеративными процессами в ооците и способностью к фертилизации), фосфатидилглицерол, фосфатидинозитол, фосфатидовая кислота, моногалактозилдиацилглицерол, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин, фосфатидинозитолфосфат и дигалактозилдиацилглицерол. Последние четыре, по мнению авторов, связаны с усиленным метаболизмом фосфатидинозитолфосфата, что с совместным действием фолликулостимулирующего гормона обеспечивает большее число полученных ооцитов.

В качестве неинвазивных маркеров качества ооцитов активно изучаются различные метаболиты ФЖ, выполняющие функцию антиоксидантов, учитывая установленный факт прямого влияния ее состава на рост и созревание ооцитов, а в последующем и на процесс фертилизации и качество эмбрионов. Среди таких антиоксидантов выделяют мелатонин – прямой акцептор свободных радикалов и регулятор транскрипции других ферментов-антиоксидантов [29], содержание которого в данной биологической среде выше, чем в сыворотке крови. Опубликованы данные, что мелатонин может выступать в качестве прямого модулятора качества ооцитов [30]. В исследовании J. Tong и соавт. (2017 г.) [31] проведена оценка связи концентрации мелатонина ФЖ в зависимости от ответа яичников на стимуляцию в рамках программы ЭКО/ИКСИ: число ооцитов, процент фертилизации, эмбрионов, достигших стадии бластоцисты и пригодных для переноса, были выше у пациенток с более высоким содержанием мелатонина. Авторы данного исследования и M. Zheng и соавт. (2017 г.) [32] при-



ходят к выводу, что мелатонин ФЖ ассоциирован с количественными и качественными характеристиками ооцитов и может быть использован для предикции исходов программ ВРТ и в качестве биохимического маркера овариального резерва.

## Заключение

Таким образом, перечисленные метаболиты ФЖ, а также ряд других составляющих данной биологической среды (фетуин-В, фактор, ингибирующий лейкемию, прокинетицин-1, хуманин) [33–36] могут быть предложены в качестве неинвазивных маркеров качества ооцитов, учитывая установленный факт прямого влияния ее состава на рост и созревание ооцитов, а в последующем и на процесс фертилизации и качества эмбрионов. Однако требуется расширение исследований в области изучения ФЖ вследствие растущей клинической потребности и нерешенности задачи повышения эффективности программ ВРТ. Прогнозирование исходов программ ВРТ на этапе анализа состава ФЖ позволит существенно снизить экономические затраты при обнаружении оптимального маркера качества ооцита.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Финансирование.** Обзор опубликован в рамках Гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых ученых МК-5090.2018.7 «Изучение гормонального профиля в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости пациенток в рамках программы ЭКО на основании использования иммуноферментного метода и метода масс-спектрометрии».

**Funding.** The review was published within the framework of the Grant of the President of the Russian Federation for the support of young scientists МК-5090.2018.7 “The study of a hormonal profile in the blood serum and follicular fluid of patients as part of the IVF program using the enzyme immunoassay and mass spectrometry”.

## Литературные/References

- Hennet M, Combelles C. The antral follicle: a microenvironment for oocyte differentiation. *Int J Dev Biol* 2012; 56: 819–31.
- Edwards R. Follicular fluid. *Reproduction* 1974; 37 (1): 189–219.
- Rodgers R, Irving-Rodgers H. Formation of the ovarian follicular antrum and follicular fluid. *Biol Reprod* 2010; 82: 1021–9.
- Basuino L, Silveira C. Human follicular fluid and effects on reproduction. *JBRA Assist Reprod* 2016; 20 (1): 38–40.
- Lebbe M, Taylor AE, Visser JA et al. The steroid metabolome in the isolated ovarian follicle and its response to androgen exposure and antagonism. *Endocrinology* 2017; 158: 1474–85.
- Handelsman D. Mass spectrometry, immunoassay and valid steroid measurements in reproductive medicine and science. *Hum Reprod* 2017; p. 1–4.
- De Sutter P, Dhont M, Vanluchene E et al. Correlations between follicular fluid steroid analysis and maturity and cytogenetic analysis of human oocytes that remained unfertilized after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991; 55: 958–63.
- Rosen M, Zamah A, Shen S et al. The effect of follicular fluid hormones on oocyte recovery after ovarian stimulation: FSH level predicts oocyte recovery. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 35.
- Wen X, Li D, Tozer A et al. Estradiol, progesterone, testosterone profiles in human follicular fluid and cultured granulosa cells from luteinized pre-ovulatory follicles. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 117.
- Kushnir M, Naessen T, Wanggren K et al. Exploratory study of the association of steroid profiles in stimulated ovarian follicular fluid with outcomes of IVF treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 162: 126–33.
- Walters K, Eid S, Edwards M et al. Steroid profiles by liquid chromatography-mass spectrometry of matched serum and single dominant ovarian follicular fluid from women undergoing IVF. *Reproductive BioMedicine Online* 2018. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.10.006
- Kedem-Dickman A, Maman E, Yung Y et al. Anti-Müllerian hormone is highly expressed and secreted from cumulus granulosa cells of stimulated preovulatory immature and atretic oocytes. *Reprod BioMed Online* 2012; 24 (5): 540–6.
- Kim J, Lee J, Chang H et al. Anti-Müllerian hormone levels in the follicular fluid of the preovulatory follicle: a predictor for oocyte fertilization and quality of embryo. *J Korean Med Sci* 2014; 29 (9): 1266–70.
- Nagy B, Poto L, Farkas N et al. Follicular fluid progesterone level associated with fertilization outcome during in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* 2019. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.12.045
- O'Brien Y et al. Anti-Müllerian hormone and progesterone levels in human follicular fluid are predictors of embryonic development. *Reprod Biol Endocrinol* 2019; 17 (1): 47. DOI: 10.1186/s12958-019-0492-9
- Emori M, Drapkin R. The hormonal composition of follicular fluid and its implications for ovarian cancer pathogenesis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 60. DOI: 10.1186/1477-7827-12-60
- De los Santos M, Garcia-Laez V, Beltran-Torregrosa D et al. Hormonal and molecular characterization of follicular fluid, cumulus cells and oocytes from pre-ovulatory follicles in stimulated and unstimulated cycles. *Hum Reprod* 2012; 27: 1596–605.
- Polyzos N, Anckaert E, Guzman L et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2014; 29: 2032–40.
- Van de Vijver A, Drakopoulos P, Van Landuyt L et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates following frozen-thawed embryo transfer: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2016; 31: 1749–54.
- Vanni V, Viganò P, Somigliana E et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 47.
- Lv S, Ji Y, Wang X et al. Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 1339–45.
- Zhao J, Huang X, Xu B et al. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16 (1).
- Shehadeh A et al. A shift in follicular fluid from triacylglycerols to membrane lipids is associated with positive pregnancy outcome. *FASEB J* 2019; fj201900318RR. DOI: 10.1096/fj.201900318RR
- Browne R, Bloom M, Shelly W et al. Follicular fluid high density lipoprotein-associated micronutrient levels are associated with embryo fragmentation during IVF. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 557.
- Cordeiro F, Montani D, Pilau E et al. Ovarian environment aging: follicular fluid lipidomic and related metabolic pathways. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 1385.
- Cataldi T, Cordeiro F, Costa Ldo V et al. Lipid profiling of follicular fluid from women undergoing IVF: young poor ovarian responders versus normal responders. *Hum Fertil* 2013; 16: 269–77.
- Cordeiro F, Cataldi T, do Vale Teixeira da Costa L et al. Follicular fluid lipid fingerprinting from women with PCOS and hyper response during IVF treatment. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 45–5.
- Ruebel M, Cotter M, Sims C et al. Obesity modulates inflammation and lipid metabolism oocyte gene expression: a single-cell transcriptome perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2029–38.
- Manchester L, Coto-Montes A, Boga J et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res* 2015; 59: 403–19.
- Reiter R, Tamura H, Tan D et al. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril* 2014; 102: 321–8.
- Tong J, Sheng S, Sun Y et al. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *Reproduction* 2017; 153 (4): 443–51.
- Zheng M, Tong J, Li W-P et al. Melatonin concentration in follicular fluid is correlated with antral follicle count (AFC) and in vitro fertilization (IVF) outcomes in women undergoing assisted reproductive technology (ART) procedures. *Gynecol Endocrinol* 2017; 34 (5): 446–50.
- Fang L, Hu X, Cui L et al. Serum and follicular fluid fetuin-B levels are correlated with fertilization rates in conventional IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36: 1101.
- Li Zewu et al. Leukaemia inhibitory factor in serum and follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome and its correlation with IVF outcome. *Reproductive BioMedicine Online* 2018; 36 (Issue 4): 483–9.

35. *Alfaidy N, Baron Ch, Antoine Y et al. Prokineticin 1 (PROK1) is a new biomarker of human oocyte competence: expression and hormonal regulation throughout late folliculogenesis. Biol Reprod 2019; pii: ioz114.*

36. *Rao M, Zhou F, Tang L et al. Follicular fluid humanin concentration is related to ovarian reserve markers and clinical pregnancy after IVF–ICSI: a pilot study. Reproductive BioMedicine Online 2018. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.002*

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Бурдули Анна Георгиевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: burdulianna@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-5426>

**Кициловская Наталья Алексеевна** – специалист лаб. протеомики и метаболизма в репродукции человека в отд. системной биологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: kitsilovskiyana@gmail.com

**Сухова Юлия Вячеславовна** – врач клин. лабораторной диагностики клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: j\_bezzubenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9657-5375>

**Ведихина Ирина Александровна** – биолог клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: i\_vedikhina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-4325>

**Иванец Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t\_ivanets@oparina4.ru

**Чаговец Виталий Викторович** – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. протеомики и метаболизма репродукции человека отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vvchagovets@gmail.com

**Стародубцева Наталия Леонидовна** – канд. биол. наук, зав. лаб. протеомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n\_starodubtseva@oparina4.ru

**Франкевич Владимир Евгеньевич** – канд. физ.-мат. наук, рук. отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v\_frankevich@oparina4.ru

**Anna G. Burduli** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: burdulianna@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-5426>

**Natalia A. Kitsilovskaya** – specialist of the laboratory, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: kitsilovskiyana@gmail.com

**Yuliya V. Sukhova** – doctor for clinical laboratory, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: j\_bezzubenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9657-5375>

**Irina A. Vedikhina** – biologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: i\_vedikhina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-4325>

**Tatiana Y. Ivanets** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t\_ivanets@oparina4.ru

**Vitaliy V. Chagovets** – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vvchagovets@gmail.com

**Nataliia L. Starodubtseva** – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n\_starodubtseva@oparina4.ru

**Vladimir E. Frankevich** – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v\_frankevich@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019