



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.731>

## Молекулярные и иммунные предикторы эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий

Н.М. Саркисян<sup>1</sup>, О.Н. Куленко<sup>1</sup>, Д.С. Васищев<sup>1</sup>, А.В. Савенко<sup>1</sup>, С.К. Бабаева<sup>2</sup>,  
М.Р. Хубиева<sup>2</sup>, А.С. Оганова<sup>2</sup>, А.М. Мирзехасова<sup>2</sup>, Э.А. Цакаева<sup>3</sup>, М.Д. Самурганова<sup>4</sup>,  
С.С. Гусарова<sup>5</sup>, В.О. Ефанов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 350063 Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет»;

Россия, 385000 Республика Адыгея, Майкоп, ул. Первомайская, д. 191;

<sup>4</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский  
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

*Для контактов:* Николай Мехакович Саркисян, e-mail: [nikolay.nik24.03@gmail.com](mailto:nikolay.nik24.03@gmail.com)

### Резюме

Несмотря на значительный прогресс вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота неудачных циклов экстракорпорального оплодотворения остается высокой, что обуславливает необходимость поиска дополнительных прогностических инструментов. В последние годы активно изучаются молекулярные и иммунные маркеры, способные отражать функциональное состояние ооцита, эмбриона и эндометрия, а также особенности системного воспалительного ответа пациентки. В представленном обзоре обобщены современные данные о диагностической и прогностической ценности биомаркеров фолликулярной жидкости,

---

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

периферической крови и эндометрия. Рассмотрена роль показателей окислительного стресса (малоновый диальдегид, белковые продукты повышенной окисляемости), ферментативных антиоксидантов (глутатионпероксидаза и др.), микроРНК и других некодирующих РНК, а также иммунологических параметров, включая цитокины, компоненты системы комплемента и клеточные субпопуляции. Проанализированы данные о прогностической значимости внеклеточной ДНК как индикатора состояния фолликулярной микросреды. Показано, что дисбаланс редокс-системы и нарушения локальной иммунной регуляции могут ассоциироваться с ухудшением качества эмбрионов и снижением вероятности имплантации. В то же время высокая гетерогенность методик, малые выборки и отсутствие стандартизированных протоколов ограничивают клиническое применение большинства маркеров. Интеграция молекулярных показателей с клиническими данными и использование мультиомиксных подходов открывают перспективы персонализации программ ВРТ. Однако для внедрения данных технологий в рутинную практику необходимы крупные проспективные исследования с оценкой воспроизводимости и экономической целесообразности.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, экстракорпоральное оплодотворение, фолликулярная жидкость, биомаркеры, окислительный стресс, микроРНК, внеклеточная ДНК, иммунологические маркеры, рецептивность эндометрия, персонализация лечения бесплодия

**Для цитирования:** Саркисян Н.М., Куленко О.Н., Васищев Д.С., Савенко А.В., Бабаева С.К., Хубиева М.Р., Оганова А.С., Мирзевасова А.М., Цакаева Э.А., Самурганова М.Д., Гусарова С.С., Ефанов В.О. Молекулярные и иммунные предикторы эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.731>.

## **Molecular and immunological predictors of outcomes in assisted reproductive technology programs**

Nikolay M. Sarkisyan<sup>1</sup>, Olesya N. Kulenko<sup>1</sup>, Dmitry S. Vasishev<sup>1</sup>, Anastasia V. Savenko<sup>1</sup>, Saida K. Babaeva<sup>2</sup>, Madina R. Khubieva<sup>2</sup>, Alina S. Oganova<sup>2</sup>, Alina M. Mirzebasova<sup>2</sup>, Elza A. Tsakaeva<sup>3</sup>, Maria D. Samurganova<sup>4</sup>, Svetlana S. Gusarova<sup>5</sup>, Vladislav O. Efanov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia;

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

310 Mira Str., Stavropol 355017, Russia;

<sup>3</sup>Maikop State Technological University;

191 Pervomayskaya Str., Maikop, Republic of Adygea 385000, Russia;

<sup>4</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of Volgograd State Medical University,  
Ministry of Health of the Russian Federation;  
1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131, Russia;

<sup>5</sup>Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;  
9 Vysokovolt'naya Str., Ryazan 390026, Russia

**Corresponding author:** Nikolay M. Sarkisyan, e-mail: [nikolay.nik24.03@gmail.com](mailto:nikolay.nik24.03@gmail.com)

## **Abstract**

Despite substantial advances in assisted reproductive technologies (ART), the proportion of unsuccessful in vitro fertilization cycles remains considerable, highlighting the need for additional prognostic tools. In recent years, increasing attention has been directed toward molecular and immunological markers that reflect oocyte competence, embryo developmental potential, endometrial receptivity, and the patient's systemic inflammatory status. This review summarizes current evidence regarding the diagnostic and predictive value of biomarkers identified in follicular fluid, peripheral blood, and endometrial tissue. Particular emphasis is placed on oxidative stress markers (malondialdehyde, advanced oxidation protein products), antioxidant enzymes (including glutathione peroxidase), microRNAs and other non-coding RNAs, as well as immunological parameters such as cytokines, complement components, and immune cell subsets. Data on circulating cell-free DNA as an indicator of follicular microenvironment status are also discussed. Available evidence suggests that disturbances in redox balance and alterations in local immune regulation may be associated with impaired embryo quality and reduced implantation rates. However, substantial methodological heterogeneity, small sample sizes, and the lack of standardized assessment protocols limit the clinical applicability for many proposed biomarkers. Integration of molecular markers with clinical parameters, supported by multi-omics approaches, offers promising opportunities for the personalization of ART strategies. Nevertheless, large prospective studies with robust validation and evaluation of cost-effectiveness are required before these biomarkers can be incorporated into routine clinical practice.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, ART, in vitro fertilization, follicular fluid, biomarkers, oxidative stress, microRNA, cell-free DNA, immunological markers, endometrial receptivity, personalized infertility treatment

**For citation:** Sarkisyan N.M., Kulenko O.N., Vasishev D.S., Savenko A.V., Babaeva S.K., Khubieva M.R., Oganova A.S., Mirzebasova A.M., Tsakaeva E.A., Samurganova M.D., Gusarova S.S., Efanov V.O. Molecular and immunological predictors of outcomes in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.731>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Несмотря на значительный прогресс вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), эффективность одного цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается ограниченной, а доля неудач достигает 50–60 %, что указывает на необходимость совершенствования прогностических инструментов.	Despite significant advances in assisted reproductive technologies (ART), the effectiveness of a single in vitro fertilization (IVF) cycle remains limited, with failure rates reaching 50–60 %, highlighting the need for improved prognostic tools.
Морфологическая оценка эмбрионов и морфокинетический анализ широко используются, однако их прогностическая точность ограничена. Преимплантационное генетическое тестирование эффективно лишь в отдельных клинических группах.	Morphological embryo assessment and morphokinetic analysis are widely used; however, their predictive accuracy is limited. Preimplantation genetic testing shows benefit solely mainly in selected clinical groups.
Накоплены данные о роли окислительного стресса, иммунных нарушений и молекулярных изменений в фолликулярной жидкости и эндометрии, однако их клиническое применение остается фрагментарным.	Accumulating evidence suggests the role for oxidative stress, immune dysregulation, and molecular alterations in follicular fluid and the endometrium, although their clinical implementation remains sparse.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
В работе интегрированы данные о редокс-маркерах, микроРНК, внеклеточной ДНК и иммунных показателях в единую концепцию молекулярной стратификации пациенток в программах ВРТ.	This review integrates the data on redox markers, microRNAs, cell-free DNA, and immunological parameters into a unified molecular stratification concept in ART programs.
Представлен сравнительный анализ прогностической точности отдельных биомаркеров с использованием показателей чувствительности, специфичности и AUC, что позволяет оценить их реальную диагностическую ценность.	It provides a comparative analysis of the predictive performance for individual biomarkers, including sensitivity, specificity, and AUC values, allowing assessing their clinical relevance.
Сформулирована необходимость перехода от изолированного анализа отдельных маркеров к комплексным мультифакторным моделям с использованием омикс-подходов и цифровых алгоритмов.	The article emphasizes the transition from isolated biomarker evaluation to integrated multifactorial models supported by multi-omics approaches and digital analytical tools.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Комплексная оценка молекулярных маркеров может повысить точность отбора эмбрионов и оптимизировать стратегию переноса в программах ЭКО.	Comprehensive molecular profiling may improve embryo selection and optimize transfer strategies in IVF programs.
Иммунологическое и редокс-профилирование позволит выявлять пациенток с повышенным риском неудачи имплантации и корректировать тактику до начала следующего цикла.	Redox and immunological assessment could help identify patients at increased risk of implantation failure and guide targeted interventions before subsequent cycles.
Интеграция лабораторных биомаркеров с клиническими данными и алгоритмами машинного анализа создает предпосылки для персонализированной модели ведения бесплодия.	Integration of laboratory biomarkers with clinical parameters and machine learning algorithms may facilitate the development of personalized infertility management strategies.

## Введение / Introduction

Проблема бесплодия сохраняет высокую медико-социальную значимость и затрагивает значительную долю супружеских пар во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, от 8 до 20% пар не достигают беременности в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции [1, 2]. Помимо репродуктивного аспекта, бесплодие оказывает выраженное влияние на психоэмоциональное состояние, межличностные отношения и социальное функционирование семьи, что обосновывает необходимость индивидуализированного подхода к диагностике и лечению [3].

Несмотря на устойчивое восприятие бесплодия как преимущественно «женской» проблемы, его этиология носит мультифакторный характер. Женские причины включают синдром поликистозных яичников, эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор, преждевременную недостаточность яичников и различные формы овуляторной дисфункции [4]. Мужской фактор, представленный олигозооспермией, азооспермией, варикоцеле и другими нарушениями сперматогенеза, также вносит значимый вклад в структуру бесплодия [5]. Отдельную категорию составляет идиопатическое (необъяснимое) бесплодие, которое регистрируется примерно у трети супружеских пар [6].

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) существенно расширило терапевтические возможности при различных формах бесплодия. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), применяемое с конца 1970-х годов, остается наиболее востребованной программой ВРТ [7]. Тем не менее средняя частота наступления беременности на цикл составляет 30–40 % [8], и приблизительно у 60 % пациенток беременность после проведенного цикла не наступает [9].

Одним из ключевых факторов, определяющих эффективность программы ЭКО, является качество ооцита и формирующегося эмбриона. Нарушения фолликулогенеза и оогенеза ассоциированы с формированием эмбрионов с пониженным имплантационным потенциалом [8]. В условиях селективного переноса одного эмбриона (англ. single embryo transfer, SET) значение точной оценки его жизнеспособности приобретает принципиальный характер [7].

В клинической практике наиболее распространенным неинвазивным методом отбора эмбрионов остается морфологическая оценка, основанная на анализе числа бластомеров, степени фрагментации, симметрии клеток, наличия многоядерности и особенностей компактизации. Однако данный подход во многом зависит от субъективной интерпретации эмбриолога, что обуславливает вариабельность заключений и ограничивает прогностическую точность метода [10].

Использование систем покадровой инкубации с морфокинетическим анализом позволило стандартизировать часть параметров эмбрионального развития, однако

убедительного прироста частоты наступления беременности по сравнению с традиционной оценкой продемонстрировано не было. Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) применяется для выявления эуплоидных эмбрионов и в ряде исследований показало повышение эффективности ВРТ у пациенток старшей возрастной группы, прежде всего после 35 лет. В то же время его рутинное использование у общей популяции пациенток не сопровождается однозначным улучшением исходов [11].

Таким образом, существующие методы оценки эмбрионального потенциала имеют объективные ограничения. В этой связи актуальным направлением современной репродуктивной медицины является поиск дополнительных, преимущественно неинвазивных биомаркеров, способных повысить точность прогноза исходов ВРТ и оптимизировать стратегию выбора эмбриона для переноса.

## **Биомаркеры фолликулярной жидкости / Follicular fluid biomarkers**

Фолликулярная жидкость (ФЖ) представляет собой микросреду, формирующуюся в процессе роста и созревания доминантного фолликула и отражающую функциональное состояние ооцита. Получение ФЖ возможно во время пункции фолликулов без дополнительных инвазивных вмешательств, что делает ее потенциально ценным источником биомаркеров в программах ВРТ [12].

Состав ФЖ определяется как системными факторами (гормональный профиль, метаболический статус пациентки), так и локальными процессами в гранулезных клетках. Биохимические характеристики этой среды ассоциированы с качеством ооцита, способностью к нормальному оплодотворению, последующим эмбриональным развитием и вероятностью наступления беременности [12].

### **Окислительный стресс как компонент фолликулярной микросреды / Oxidative stress as a component of the follicular microenvironment**

Фолликулярная жидкость содержит широкий спектр биологически активных веществ – гормоны, факторы роста, белки плазмы, метаболиты гранулезных клеток, а также компоненты, отражающие состояние редокс-баланса. В последние годы особое внимание уделяется показателям окислительного стресса как потенциальным предикторам исходов ВРТ [13].

Активные формы кислорода (АФК) являются естественными продуктами клеточного метаболизма и участвуют в регуляции фолликулогенеза, овуляции и процессах оплодотворения [14]. В физиологических концентрациях они выполняют сигнальные функции. Однако избыточное накопление АФК при недостаточной антиоксидантной защите

приводит к формированию окислительного стресса, что может сопровождаться повреждением липидов, белков и нуклеиновых кислот [15, 16]. Подобный дисбаланс описан при синдроме поликистозных яичников и эндометриозе, где нарушения редокс-гомеостаза рассматриваются как один из патогенетических механизмов снижения фертильности [14].

Антиоксидантная система представлена как ферментативными компонентами (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), так и неферментативными соединениями, включая глутатион и витамины С и Е. Для оценки степени окислительного повреждения используются биохимические маркеры, среди которых наиболее изучены малоновый диальдегид (англ. malondialdehyde, MDA) – показатель перекисного окисления липидов, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (англ. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG) – маркер окислительного повреждения ДНК, а также белковые продукты повышенной окисляемости (англ. advanced oxidation protein product, AOPP) [17].

#### **Антиоксидантная система фолликулярной жидкости / Follicular fluid antioxidant system**

Ферментативные антиоксиданты рассматриваются как один из ключевых компонентов регуляции редокс-гомеостаза в фолликулярной среде. Их активность может отражать компенсаторные механизмы защиты ооцита от избыточного воздействия активных форм кислорода.

Каталаза (англ. catalase, CAT), обеспечивающая расщепление перекиси водорода, в ряде исследований продемонстрировала потенциальную связь с исходами ВРТ. Повышенная активность CAT в ФЖ ассоциировалась со снижением частоты неблагоприятных показателей оплодотворения (включая случаи с  $\geq 50$  % неудачных попыток) и с более высокими показателями живорождения, особенно после учета гормональных параметров стимуляции, что косвенно указывает на возможное влияние эндокринного статуса на антиоксидантную активность [18].

В то же время результаты не являются однозначными. В исследовании М. Afrough с соавт., включавшем 65 пациенток с идиопатическим бесплодием, проходивших программы ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), активность CAT, определенная спектрофотометрически (метод Королюка), не продемонстрировала достоверной связи с наступлением беременности [19]. Сходные выводы получены Н. Debbarh с соавт. при анализе 201 бесплодной женщины: активность фермента, оцененная по методике Н. Аebi [20], также не коррелировала с частотой беременности [21]. Таким образом, клиническая значимость CAT в качестве самостоятельного прогностического маркера остается дискуссионной.

Более убедительные данные получены в отношении глутатионпероксидазы (англ. glutathione peroxidase, GPX). В исследовании с участием 53 пациенток повышение уровня GPX, определенного кинетическим спектрофотометрическим методом, было связано с улучшением морфологического качества эмбрионов и увеличением вероятности наступления беременности. Примечательно, что увеличение концентрации GPX на 13,7 МЕ/л сопровождалось примерно 50 % ростом вероятности формирования эмбрионов высокого качества [8].

При анализе прогностической ценности с использованием ROC-кривых GPX продемонстрировала высокую диагностическую точность в отношении эмбрионов хорошего качества: площадь под кривой (англ. area under curve, AUC) составила 0,83–0,84, чувствительность – 69–75 %, специфичность – 75–88 % [8]. Это позволяет рассматривать данный фермент как потенциально информативный маркер фолликулярной микросреды.

В отличие от GPX, повышение активности глутатионредуктазы (англ. glutathione reductase, GR), медь-цинковой супероксиддисмутазы (англ. copper-zinc superoxide dismutase, CuZnSOD) и глутатион-S-трансферазы (англ. glutathione-S-transferase, GST) в том же исследовании ассоциировалось со снижением вероятности наступления беременности. Их прогностическая точность была умеренной: AUC составила 0,70 для GR, 0,73 для CuZnSOD и 0,74 для GST [8].

Представленные данные свидетельствуют о сложном и неоднозначном характере взаимосвязей между компонентами антиоксидантной системы и исходами ВРТ. Вероятно, имеет значение не столько абсолютная активность отдельных ферментов, сколько баланс между различными звеньями редокс-регуляции. Для клинической практики это означает необходимость комплексной оценки антиоксидантного статуса, а также дальнейшей стандартизации методик определения и пороговых значений.

По данным ряда исследований, повышение уровня АФК и продуктов окислительного повреждения в ФЖ в сочетании со снижением антиоксидантной активности ассоциируется с формированием эмбрионов более низкого морфологического качества [8, 22]. Вместе с тем результаты остаются неоднородными, что может быть обусловлено различиями в методиках определения показателей и характеристиках исследуемых групп.

С практической точки зрения представляется перспективным внедрение стандартизированных методов оценки редокс-статуса ФЖ для более точного прогнозирования эмбрионального потенциала. Однако на сегодняшний день недостаточно данных для рутинного использования этих маркеров в клиническом алгоритме ВРТ, что требует дальнейших проспективных исследований с унифицированными протоколами [17].

## **Окислительные маркеры фолликулярной жидкости / Follicular fluid oxidative markers**

Наряду с ферментативными антиоксидантами, в качестве индикаторов состояния фолликулярной микросреды активно изучаются продукты окислительного повреждения липидов, белков и нуклеиновых кислот.

### *Малоновый диальдегид / Malondialdehyde*

Малоновый диальдегид рассматривается как один из наиболее используемых маркеров перекисного окисления липидов. Его образование связано с атакой АФК на полиненасыщенные жирные кислоты клеточных мембран [17]. Повышение концентрации MDA отражает усиление липидной пероксидации и потенциальное повреждение клеточных структур ооцита.

В исследовании L. Prieto с соавт. у женщин с наступившей беременностью после программы ЭКО уровень MDA в фолликулярной жидкости был достоверно ниже по сравнению с пациентками без беременности ( $5,12 \pm 1,85$  мкмоль/л против  $6,79 \pm 2,96$  мкмоль/л соответственно). Определение проводилось методом оценки веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (англ. thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) [23]. Авторы предположили, что более выраженный липидный оксидативный стресс может неблагоприятно отражаться на имплантационном потенциале эмбриона.

Однако в другом исследовании, включавшем 65 пациенток, проходивших ЭКО в условиях контролируемой стимуляции яичников, статистически значимой связи между уровнем MDA, определенным методом иммуноферментного анализа (ИФА), и исходами программы выявлено не было [24]. Таким образом, данные о прогностической значимости MDA остаются противоречивыми, что, вероятно, связано с различиями в дизайне исследований и методах лабораторного анализа.

### *8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин / 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*

8-OHdG является чувствительным показателем окислительного повреждения ДНК и отражает степень геномного стресса в клетках фолликула. Т. Nishihara с соавт., проанализировав 117 циклов ЭКО, отметили повышение внутрифолликулярных уровней 8-OHdG у пациенток с низкой частотой оплодотворения после ИКСИ, несмотря на формирование морфологически качественных бластоцист [25]. Это наблюдение подчеркивает возможное расхождение между морфологической оценкой и молекулярным состоянием эмбриона.

Дополнительные данные получены в исследовании 88 пар, проходивших ИКСИ, где уровень 8-OHdG в день пункции фолликулов имел отрицательную корреляцию с числом полученных ооцитов, количеством зрелых (MII) клеток, числом нормально оплодотворенных

зигот (2PN), общим количеством эмбрионов, а также эмбрионов II–III градации качества [26]. Эти результаты позволяют рассматривать 8-OHdG как маркер, отражающий не только качество ДНК, но и общую репродуктивную компетентность фолликулярной среды.

#### *Белковые продукты повышенной окисляемости / Protein products with increased oxidizability*

АОРР являются индикаторами окислительного повреждения белков и формируются под воздействием АФК [17]. Повышение их концентрации в ФЖ ассоциировано с нарушением процессов созревания ооцитов и снижением эффективности оплодотворения.

Отмечена обратная зависимость между уровнем АОРР и долей зрелых ооцитов, частотой оплодотворения, скоростью дробления и количеством эмбрионов высокого качества. Интересно, что минимальные значения АОРР наблюдались у пациенток с оптимальным числом полученных ооцитов (8–15), тогда как наиболее высокие концентрации регистрировались при низком овариальном ответе (менее 8 ооцитов) [27].

Отдельного внимания заслуживают данные о повышении АОРР у женщин с эндометриозом ( $n = 43$ ). При спектрофотометрическом определении чувствительность показателя составила 0,706, специфичность – 0,824, а площадь под ROC-кривой достигала 0,822, что свидетельствует о его умеренной диагностической значимости [28].

В совокупности представленные данные подтверждают, что окислительные маркеры ФЖ отражают состояние внутриклеточной среды ооцита и могут быть связаны с параметрами эмбриологического этапа ВРТ. Однако клиническое внедрение этих показателей требует дальнейшей стандартизации методик и определения четких пороговых значений.

### **МикроРНК как молекулярные маркеры фолликулярной среды / MicroRNAs as molecular markers of the follicular environment**

В последние годы особое внимание в репродуктивной медицине уделяется малым некодирующим РНК, прежде всего микроРНК, участвующим в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Учитывая, что ФЖ отражает процессы созревания ооцита и межклеточной коммуникации в фолликуле, анализ профиля микроРНК в этой среде рассматривается как перспективное направление поиска неинвазивных предикторов эффективности ВРТ [29, 30].

Ряд исследований продемонстрировал связь экспрессии отдельных микроРНК с качеством эмбрионов. Так, R. Feng с соавт. выявили различия в уровнях miR-320 и miR-197 между эмбрионами высокого и низкого морфологического качества при оценке методом количественной обратной-транскриптазной полимеразной цепной реакции (англ. quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-ПЦР). Экспериментальное подавление miR-

320 в ооцитах мышей на стадии МП сопровождалось выраженным снижением частоты нормального дробления и образования бластоцист, что указывает на функциональную значимость данного микроРНК в раннем эмбриогенезе [30].

По данным R.M. Martinez с соавт., в фолликулярной жидкости ооцитов, не подвергшихся нормальному оплодотворению, отмечалась повышенная экспрессия hsa-miR-92a и hsa-miR-130b. Кроме того, формирование эмбрионов более низкого качества на третьи сутки культивирования ассоциировалось с повышением экспрессии hsa-miR-888 и снижением уровней hsa-miR-214 и hsa-miR-454 [31]. Эти данные свидетельствуют о потенциальной роли микроРНК в регуляции ранних этапов развития эмбриона.

В исследовании E. Scalici с соавт. (n = 121; программы ЭКО и ИКСИ) микроРНК let-7b продемонстрировала способность прогнозировать формирование бластоцисты (AUC = 0,66–0,67; чувствительность – 70–77 %; специфичность – 59–64%). MiR-29a оказалась ассоциирована с наступлением клинической беременности (AUC = 0,68), причем ее прогностическая ценность превышала таковую для доли эмбрионов высокого качества (AUC 0,68 против 0,59) [32].

R. Machtinger с соавт. показали, что при нормальном оплодотворении экспрессия miR-202-5p, miR-206, miR-16-1-3p и miR-1244 в ФЖ была выше по сравнению с неудачными случаями. Для эмбрионов высокого качества характерны более высокие уровни miR-766-3p, miR-132-3p и miR-16-5p при сниженной экспрессии miR-663b [33]. Интересно, что в исследовании J. Fu с соавт. повышение miR-663b, напротив, ассоциировалось с отсутствием формирования жизнеспособных бластоцист, что подчеркивает необходимость осторожной интерпретации и подтверждения результатов в независимых выборках [34].

По данным H.L. Khan с соавт. (n = 255), miR-21 в фолликулярной жидкости продемонстрировала способность прогнозировать клиническую беременность с AUC = 0,77, превосходя по информативности морфологическую оценку эмбрионов [35]. MiR-320a и miR-212-3p также коррелировали с качеством эмбрионов, что согласуется с ранее опубликованными результатами [30].

Дополнительный интерес представляют данные о регуляции нейротрофического фактора мозга (англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Q. Zhang с соавт. показали, что зрелые фолликулы характеризуются более высоким уровнем мРНК и белка BDNF, тогда как экспрессия miR-103a-3p и miR-10a-5p в них ниже. Повышенные уровни этих микроРНК ассоциировались с ухудшением эмбрионального развития и снижением частоты формирования качественных бластоцист [36].

### **МикроРНК внеклеточных везикул / Extracellular vesicle microRNAs**

Особый интерес вызывают микроРНК, содержащиеся во внеклеточных везикулах, включая экзосомы. Эти структуры обеспечивают межклеточную передачу сигналов и характеризуются высокой стабильностью содержащихся в них молекул [37, 38]. В исследовании R.M. Martinez с соавт. экзосомальные miR-92a и miR-130b были ассоциированы с вероятностью оплодотворения (отношение шансов 2,51 и 2,07 соответственно) [31].

А. Muraoka с соавт. выделили 3 микроРНК (miR-16-2-3p, miR-378a-3p и miR-483-5p), комбинация которых продемонстрировала высокую прогностическую ценность в отношении живорождения (AUC = 0,96). Отдельно отмечено повышение miR-16-2-3p у пациенток с наступившей беременностью [37]. Эти результаты позволяют рассматривать экзосомальные микроРНК как потенциально наиболее перспективное направление молекулярной диагностики в ВРТ.

### **Длинные некодирующие РНК / Long non-coding RNAs**

Помимо микроРНК, исследуется роль длинных некодирующих РНК (англ. long non-coding RNA, lncRNA), которые участвуют в регуляции транскрипции, эпигенетических процессов и клеточного цикла [39, 40]. J. Jiao с соавт. продемонстрировали различия в профиле lncRNA в фолликулах пациенток с синдромом поликистозных яичников, причем выявленные транскрипты были связаны с метаболическими путями [41].

L. Zhang с соавт. описали участие lncRNA SBF2-AS1 и ZFAS1 в регуляции сигнального пути Hippo и клеточного цикла, что подчеркивает их значение в процессах фолликулярного созревания [42]. Е.Н. Ernst с соавт. отметили дифференциальную экспрессию XIST (специфический транскрипт, инактивирующий X-хромосому; англ. X-inactive specific transcript), NEAT1 (ядерный обогащенный транскрипт 1; англ. nuclear enriched abundant transcript 1), NEAT2 (ядерный обогащенный транскрипт 2/транскрипт, ассоциированный с метастазированием аденокарциномы легкого 1; англ. nuclear enriched abundant transcript 2/metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; MALAT1) и GAS5 (транскрипт, специфичный для остановки роста 5; англ. growth arrest-specific transcript 5) в ходе развития фолликула, предполагая их возможное использование в качестве маркеров качества ооцита [43].

В целом, анализ профиля некодирующих РНК в ФЖ открывает новые возможности для молекулярной стратификации пациенток в программах ВРТ. Однако разнообразие методологических подходов и ограниченные выборки требуют дальнейших многоцентровых исследований с унифицированными протоколами, прежде чем данные маркеры могут быть рекомендованы для рутинной клинической практики.

## **Внеклеточная ДНК в фолликулярной жидкости / Cell-free DNA in follicular fluid**

Внеклеточная ДНК (бесклеточная ДНК; англ. cell-free DNA, cfDNA) представляет собой фрагменты двухцепочечной ДНК, высвобождающиеся в результате апоптоза или некроза клеток и циркулирующие в различных биологических средах [44]. Изначально cfDNA активно изучалась как маркер системных патологических процессов, однако в последние годы внимание исследователей сосредоточено на ее возможной роли в оценке репродуктивного потенциала, в том числе в контексте программ ЭКО [45].

Известно, что повышенные уровни cfDNA регистрируются при ряде состояний, сопровождающихся тканевым повреждением или воспалительной активацией, включая инфаркт миокарда [46], злокачественные новообразования [47], сепсис [48] и преэклампсию [49]. Это указывает на ее чувствительность как маркера клеточной деструкции, однако одновременно ставит вопрос о специфичности при использовании в репродуктивной медицине.

Анализ cfDNA в ФЖ рассматривается как отражение состояния фолликулярной микросреды и интенсивности процессов клеточной гибели в гранулезных клетках. В исследовании M.M. Casteleiro Alves с соавт., включавшем 178 пациенток, уровень cfDNA в фолликулярной жидкости определяли методом ПЦР с использованием праймеров ALU115 и ALU247. Авторы выявили более высокие концентрации cfDNA у женщин с выраженной фрагментацией эмбрионов, а также у пациенток без наступления беременности по сравнению с теми, у кого беременность была достигнута [45]. Тем не менее следует учитывать, что исследование носило одноцентровый наблюдательный характер, что ограничивает возможность экстраполяции результатов и не позволяет установить причинно-следственные связи.

Сходные данные получены в исследовании с участием 100 пациенток (31 – ЭКО, 69 – ИКСИ), где количественная ПЦР применялась для определения общей cfDNA (фрагмент повторяющейся последовательности Alu длиной 115 пар нуклеотидов; Alu repeat fragment of 115 base pairs, ALU115) и фракции, ассоциированной преимущественно с некрозом (фрагмент повторяющейся последовательности Alu длиной 247 пар нуклеотидов; Alu repeat fragment of 247 base pairs, ALU247). Более высокие уровни cfDNA выявлены у женщин с длительностью бесплодия более 5 лет по сравнению с пациентками с коротким анамнезом. Кроме того, повышенная концентрация cfDNA ассоциировалась с низким овариальным ответом ( $\leq 6$  полученных ооцитов) и ухудшением морфологического качества эмбрионов на 2–3-и сутки культивирования [50].

Однако авторы указывают на ограничения работы: относительно небольшую выборку и отсутствие длительного наблюдения, выходящего за пределы констатации клинической беременности. Таким образом, хотя cfDNA в ФЖ представляется перспективным маркером состояния фолликулярной среды и эмбрионального потенциала, ее клиническое применение требует подтверждения в крупных проспективных исследованиях с анализом репродуктивных исходов, включая живорождение.

## **Биомаркеры крови / Blood biomarkers**

### **Внеклеточная ДНК в системном кровотоке / Cell-free DNA in the systemic circulation**

Несмотря на то что анализ cfDNA в ФЖ продемонстрировал более тесную связь с параметрами эмбриологического этапа, интерес представляет и ее определение в периферической крови. Поскольку cfDNA отражает интенсивность клеточной гибели и системной воспалительной активации, предполагалось, что ее концентрация может коррелировать с вероятностью наступления беременности в циклах ВРТ.

Полученные данные носят противоречивый характер. В исследовании Е.А. Hart с соавт., включавшем 30 пациенток, проходивших программу ЭКО, статистически значимых различий в концентрации cfDNA сыворотки между женщинами с наступившей и ненаступившей беременностью выявлено не было [51]. В то же время J. Czamanski-Cohen с соавт. сообщили о более высоком уровне cfDNA у пациенток без беременности по сравнению с беременными ( $747 \pm 358$  нг/мл против  $559 \pm 144$  нг/мл) [44].

Различия в результатах могут быть обусловлены неоднородностью групп, сроками забора крови и методологическими особенностями анализа. В настоящее время cfDNA крови рассматривается скорее как маркер системного состояния пациентки, чем как специфический индикатор качества эмбриона, и требует дальнейшей оценки в стандартизированных проспективных исследованиях.

### **Иммунологические маркеры / Immunological markers**

Процесс имплантации эмбриона и формирование плаценты требуют координированного взаимодействия провоспалительных и регуляторных иммунных механизмов. Чрезмерная активация врожденного или адаптивного иммунитета способна нарушать имплантационную способность эндометрия, тогда как недостаточная иммунная реактивность также может быть неблагоприятной [52].

В клинических исследованиях внимание уделяется рутинным гематологическим показателям как возможным отражениям хронического воспаления. Изучались общее количество лейкоцитов (англ. white blood cells, WBC), соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (англ. neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), соотношение тромбоцитов и

лимфоцитов (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), а также средний объем тромбоцитов (mean platelet volume, MPV) [53, 54].

Е.Н. Tola проанализировал эти параметры у 246 женщин без ожирения (121 с идиопатическим бесплодием и 125 в контрольной группе). Было показано, что более высокий уровень лимфоцитов ассоциировался с нормальной частотой оплодотворения, тогда как повышенное PLR имело отрицательную связь с имплантацией. Кроме того, отмечена отрицательная корреляция между MPV и числом полученных эмбрионов, а также положительная связь количества тромбоцитов и лимфоцитов с показателями оплодотворения [55]. Эти данные указывают на возможную роль системного воспалительного фона в формировании эмбриологического ответа.

По данным S. Hantoushzadeh с соавт., более низкие значения NLR и С-реактивного белка (СРБ) ассоциировались с большей вероятностью наступления беременности, что подчеркивает значение субклинического воспаления в исходах ВРТ [56].

Интерес представляют данные о цитокиновом профиле. Повышенные уровни интерлейкина-12 (англ. interleukin-12, IL-12) в сыворотке коррелировали со снижением числа полученных ооцитов, уменьшением доли эмбрионов высокого качества и более низкой частотой формирования бластоцист. Предполагается, что IL-12 может индуцировать апоптоз гранулезных клеток и усиливать иммунную активацию, что неблагоприятно отражается на фолликулярной среде [57].

Отдельное направление связано с системой комплемента. Повышенные уровни адипсина в сыворотке и ФЖ ассоциировались с наступлением беременности, тогда как увеличение концентрации компонента C5a комплемента в крови коррелировало с отсутствием зачатия. По данным многомерного анализа (англ. Orthogonal Projections to Latent Structures, OPLS), до 44 % вариабельности исходов ЭКО можно объяснить взаимосвязью между активностью компонентов комплемента и качеством эмбрионов; белки C3, C1q и пропердин демонстрировали положительную корреляцию, тогда как C5a – отрицательную [58].

Дополнительный интерес представляют клетки-супрессоры миелоидного происхождения (англ. myeloid-derived suppressor cells, MDSC). Сообщается, что их уровень выше 8,22 % ассоциирован с более высокой вероятностью наступления беременности [59], что подчеркивает значение иммунной толерантности в имплантационном процессе.

Наконец, J.Y. Cai с соавт. предложили диагностическую модель для пациенток с повторной неудачей имплантации (англ. repeated implantation failure, RIF), включающую регуляторные Т-клетки (англ. regulatory T cells, Treg), Т-фолликулярные хелперные клетки подтипа 17 (англ. T follicular helper type 17 cells, Tfh17) и субпопуляции естественных киллеров. Представленная модель продемонстрировала высокую прогностическую

значимость, что открывает перспективы персонализированного иммунологического профилирования в программах ВРТ [60].

В целом, системные иммунологические показатели могут отражать состояние репродуктивной иммунной оси. Однако их интерпретация требует комплексного подхода и учета клинического контекста, поскольку большинство исследований имеют наблюдательный характер и нуждаются в подтверждении в многоцентровых работах.

## **Эндометриальные маркеры / Endometrial markers**

Наряду с характеристиками эмбриона, существенное значение для успеха имплантации имеет состояние эндометрия. Несмотря на активное развитие методов оценки рецептивности, значительная часть диагностических подходов к анализу эндометриальной ткани пока не имеет достаточной клинической валидации и стандартизации [61]. В последние годы акцент смещается в сторону изучения иммунного статуса эндометрия как одного из ключевых факторов, определяющих имплантационный потенциал [62, 63].

Физиологическая имплантация требует баланса между провоспалительными реакциями и формированием локальной иммунной толерантности. Нарушение этого равновесия может приводить к повторным неудачам имплантации и ранним репродуктивным потерям, что стимулировало интерес к иммунологическому профилированию эндометрия [64–66].

Одним из наиболее изученных маркеров является транскрипционный фактор BCL6 (англ. B-cell lymphoma 6; В-клеточная лимфома 6), экспрессия которого повышена у части пациенток с эндометриозом и бесплодием [67]. Предполагается, что его гиперэкспрессия отражает хроническую воспалительную активацию и связана с нарушением имплантационных процессов. Отмечено, что у пациенток с положительной экспрессией BCL6 применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона или хирургическая коррекция (лапароскопия) сопровождалась улучшением репродуктивных исходов, тогда как при отрицательном тесте беременность нередко наступала без дополнительного вмешательства [68]. Вместе с тем данные о влиянии BCL6 на результаты программ ЭКО остаются неоднозначными, и его использование в качестве универсального предиктора требует дальнейшего подтверждения [69, 70].

В исследовании S. Eketen с соавт. показано, что комбинированная оценка BCL6, CD56 и CD138 повышает частоту клинической беременности по сравнению с изолированным определением отдельных маркеров. Авторы также отметили, что применение методов цифровой патологии способствует более точной интерпретации результатов иммуногистохимического анализа [71].

Помимо BCL6, изучается ряд других иммунологических показателей. Уровень CD56+ клеток, экспрессия человеческого лейкоцитарного антигена G (англ. human leukocyte antigen G, HLA-G), соотношение CD4+/CD8+, а также плотность макрофагов в строме эндометрия демонстрировали связь с исходами ВРТ в различных исследованиях [62, 72, 73]. Эти данные подчеркивают сложный характер локальной иммунной регуляции в период имплантационного окна.

Интересной попыткой интеграции иммунологических параметров стала предложенная L. Diao с соавт. система оценки иммунокомпетентности эндометрия (индекс иммунного равновесия; англ. immune equilibrium score, EI-score), основанная на количественном анализе CD68+ и CD163+ макрофагов. Представленный индекс продемонстрировал точность около 79,3 % при выборе персонализированной тактики переноса эмбрионов [74].

В целом, иммунологическая оценка эндометрия рассматривается как перспективное направление персонализации ВРТ. Однако гетерогенность методик, различия в пороговых значениях и отсутствие единых протоколов ограничивают широкое внедрение этих маркеров в повседневную клиническую практику.

## **Ограничения существующих исследований и перспективы развития направления / Limitations of existing research and prospects for development**

Несмотря на накопленные данные о диагностическом и прогностическом потенциале биомаркеров ФЖ, их внедрение в клиническую практику ВРТ остается ограниченным. Одной из ключевых проблем является выраженная методологическая неоднородность исследований. Для определения показателей окислительного стресса, микроРНК и иммунологических маркеров применяются различные аналитические платформы, наборы реагентов и протоколы подготовки образцов. Отсутствие унифицированных стандартов существенно затрудняет сопоставление результатов и формирование общепринятых референсных значений.

Дополнительным ограничением большинства опубликованных работ является небольшой объем выборок и преимущественно одноцентровый дизайн. Это снижает статистическую мощность исследований и ограничивает возможность экстраполяции выводов на более широкие популяции пациенток. Кроме того, преобладание поперечных исследований не позволяет оценить динамику биомаркеров в течение нескольких циклов ЭКО и проследить их связь с отдаленными репродуктивными исходами, включая живорождение. Проведение многоцентровых лонгитюдных исследований представляется необходимым для подтверждения воспроизводимости и клинической значимости выявленных ассоциаций.

Следует учитывать и влияние протоколов контролируемой стимуляции яичников. Различия в применяемых схемах и дозировках гонадотропинов могут модифицировать биохимический состав ФЖ и, соответственно, концентрацию исследуемых маркеров. В условиях отсутствия стратификации по типу стимуляции интерпретация полученных данных может быть искажена. Кроме того, в ряде публикаций отсутствует анализ прогностической ценности с использованием ROC-кривых и расчета AUC, что затрудняет объективную оценку диагностической точности маркеров.

Отдельного внимания заслуживает влияние экзогенных факторов. Накоплены данные о том, что воздействие тяжелых металлов, компонентов загрязнения воздуха, пластификаторов и других ксенобиотиков способно нарушать гормональный баланс, снижать овариальный резерв и ухудшать показатели сперматогенеза [75]. Инфекционные агенты также могут оказывать длительное влияние на репродуктивную систему [76]. Совокупность этих факторов потенциально способна изменять профиль биомаркеров, что требует учета при интерпретации лабораторных данных. Перспективным представляется проведение крупных проспективных исследований, сочетающих анализ экспозиционных факторов и молекулярных маркеров, с целью выявления модифицируемых рисков и разработки индивидуализированных профилактических стратегий.

С методологической точки зрения дальнейший прогресс связан со стандартизацией лабораторных процедур и внедрением мультиомных подходов – геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики. Интеграция данных различных уровней биологической организации может способствовать выявлению более устойчивых и воспроизводимых биомаркеров.

В этом контексте особый интерес вызывает применение методов машинного обучения и анализа больших данных. Алгоритмы искусственного интеллекта продемонстрировали способность объединять омикс-показатели с клиническими параметрами для прогнозирования исходов ЭКО и ИКСИ [77, 78]. Модели, включающие метаболомные и эмбриологические характеристики, показали высокую точность предсказания результатов ВРТ [77, 79, 80]. Однако интеграция таких инструментов в клиническую практику сопряжена с нормативными и техническими сложностями, включая необходимость валидации алгоритмов, стандартизации исходных данных и обеспечения воспроизводимости результатов.

Таким образом, дальнейшее развитие данного направления требует комплексного подхода: унификации методик, расширения выборок, учета клинических и средовых факторов, а также внедрения современных аналитических технологий. Только при выполнении этих условий возможно формирование надежных прогностических моделей,

способных реально повысить эффективность программ ВРТ и обеспечить персонализированный подход к лечению бесплодия.

## **Заключение / Conclusion**

Современные данные свидетельствуют о значительном прогрессе в понимании молекулярных и иммунологических механизмов, лежащих в основе вариабельности исходов программ ВРТ. Тем не менее даже при использовании наиболее совершенных эмбриологических технологий доля неудачных циклов остается высокой, что подчеркивает необходимость дальнейшего поиска дополнительных прогностических инструментов.

Фолликулярная жидкость представляет собой информативную биологическую среду, отражающую функциональное состояние ооцита и особенности фолликулярной микросреды. Показатели окислительного стресса, включая MDA и AOPP, продемонстрировали связь с качеством ооцитов и эмбрионов, причем их повышение чаще ассоциируется с неблагоприятными исходами. В то же время адекватная активность антиоксидантных ферментов, в частности глутатионпероксидазы, коррелирует с формированием эмбрионов более высокого морфологического качества, что подчеркивает значение сбалансированного редокс-гомеостаза для успешной имплантации.

Особое место занимают микроРНК и другие некодирующие РНК, экспрессия которых варьирует на различных этапах ВРТ и потенциально отражает молекулярную компетентность ооцита и эмбриона. Их изучение открывает возможности для более тонкой стратификации пациенток и перехода к молекулярно-обоснованному отбору эмбрионов.

Вместе с тем внедрение перечисленных маркеров в повседневную клиническую практику требует осторожности. Необходимы крупные проспективные исследования с унифицированными протоколами анализа, оценкой воспроизводимости результатов и расчетом клинической значимости с точки зрения живорождения. Важным остается и вопрос экономической целесообразности предлагаемых диагностических подходов.

Таким образом, биомаркеры ФЖ и системные молекулярные показатели представляют перспективное направление персонализации ВРТ. Их интеграция в клинические алгоритмы может способствовать более точному прогнозированию исходов и повышению эффективности лечения бесплодия, однако окончательное подтверждение их практической ценности требует дальнейшей научной верификации.

<b>ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ</b>	<b>ARTICLE INFORMATION</b>
Поступила: 18.02.2026. В доработанном виде: 04.03.2026. Принята к печати: 17.03.2026. Опубликована онлайн: 06.04.2026.	Received: 18.02.2026. Revision received: 04.03.2026. Accepted: 17.03.2026. Published online: 06.04.2026.
<b>Вклад авторов</b>	<b>Author's contribution</b>
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.

Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
<b>Конфликт интересов</b>	<b>Conflict of interests</b>
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
<b>Финансирование</b>	<b>Funding</b>
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
<b>Комментарий издателя</b>	<b>Publisher's note</b>
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
<b>Права и полномочия</b>	<b>Rights and permissions</b>
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Литература:

1. Корнеева И.Е., Назаренко Т.А., Перминова С.Г. и др. Медико-социальные факторы бесплодия в России. *Акушерство и гинекология*. 2023;(3):65–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.279>.
2. Rezaeiyeh R.D., Mehrara A., Pour A.M.A. et al. Impact of various parameters as predictors of the success rate of in vitro fertilization. *Int J Fertil Steril*. 2022;16(2):76–84. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2021.531672.1134>.
3. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(5):706–19. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.
4. Бурдули А.Г., Тетраушвили Н.К., Балмасова И.П. и др. Клинико-иммунологическая характеристика женщин с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(6):836–48. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.697>.
5. Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Магомедов Г.А. Иммунологические аспекты мужского бесплодия: обзор литературы 2016-2020 годов. *Вестник урологии*. 2020;8(3):97–102. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-97-102>.
6. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Николаевская А.О. Психосоматические механизмы идиопатического бесплодия: клинические наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):77–82. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-77-82>.

7. Никитин А.И. Экстракорпоральное оплодотворение как зеркало эволюции. *Проблемы репродукции*. 2022;28(2):81–5. <https://doi.org/10.17116/repro20222802181>.
8. Olszak-Wąsik K., Bednarska-Czerwińska A., Olejek A., Tukiendorf A. From "every day" hormonal to oxidative stress biomarkers in blood and follicular fluid, to embryo quality and pregnancy success? *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1092415. <https://doi.org/10.1155/2019/1092415>.
9. Gnoth C., Maxrath B., Skonieczny T. et al. Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2239–46. <https://doi.org/10.1093/humrep/der178>.
10. Брусиловский И.А., Лившиц И.В. Морфологическая оценка эмбрионов человека. «Коллеги, давайте договоримся!». *Проблемы репродукции*. 2018;24(2):63–8. <https://doi.org/10.17116/repro201824263-68>.
11. Адамян Л.В., Елагин В.В., Пивазян Л.Г., Исаева С.Г. Преимплантационное генетическое тестирование в гинекологии – быть или не быть? *Проблемы репродукции*. 2023;29(3):16–24. <https://doi.org/10.17116/repro20232903116>.
12. Бурдули А.Г., Кициловская Н.А., Сухова Ю.В. и др. Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Гинекология*. 2020;21(6):36–40. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190663>.
13. Краевая Е.Е., Силачев Д.Н., Безнощенко О.С. и др. Влияние внеклеточных везикул фолликулярной жидкости на коагуляционный гемостаз яичника. *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):18–26. <https://doi.org/10.17116/repro20202602118>.
14. Das A., Roychoudhury S. Reactive oxygen species in the reproductive system: sources and physiological roles. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1358:9–40. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-89340-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-89340-8_2).
15. Шестакова М.А., Киселёва М.В., Проскурнина Е.В. Окислительный стресс в фолликуле и его влияние на исход экстракорпорального оплодотворения: состояние проблемы. *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева*. 2017;4(3):137–44. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-137-144>.
16. Al-Saleh I., Coskun S., Al-Rouqi R. et al. Oxidative stress and DNA damage status in couples undergoing in vitro fertilization treatment. *Reprod Fertil*. 2021;2(2):117–39. <https://doi.org/10.1530/RAF-20-0062>.
17. Chen Y., Yang J., Zhang L. The impact of follicular fluid oxidative stress levels on the outcomes of assisted reproductive therapy. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(12):2117. <https://doi.org/10.3390/antiox12122117>.

18. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J. et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>.
19. Afrough M., Nikbakht R., Hashemitabar M. et al. Association of follicular fluid antioxidants activity with aging and in vitro fertilization outcome: a cross-sectional study. *Int J Fertil Steril.* 2024;18(2):115–22. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2023.555601.1317>.
20. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121–6. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3).
21. Debbarh H., Louanjli N., Aboulmaouahib S. et al. Antioxidant activities and lipid peroxidation status in human follicular fluid: age-dependent change. *Zygote.* 2021;29(6):490–4. <https://doi.org/10.1017/S0967199421000241>.
22. Liu Y., Yu Z., Zhao S. et al. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(2):471–7. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-02014-y>.
23. Prieto L., Quesada J.F., Cambero O. et al. Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(1):126–30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.052>.
24. Choi Y.S., Cho .S, Seo S.K. et al. Alteration in the intrafollicular thiol-redox system in infertile women with endometriosis. *Reproduction.* 2015;149(2):155–62. <https://doi.org/10.1530/REP-14-0438>.
25. 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;17(4):481–6. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12229>.
26. Mukheef M.A., Ali R.A., Alheidery H.H.A. Follicular fluid 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) as biomarker for oxidative stress in intracytoplasmic sperm injection. *J Med Invest.* 2022;69(1.2):112–6. <https://doi.org/10.2152/jmi.69.112>.
27. Song Y.L., Quan S., Tian J.W. et al. Relationship between protein oxidation levels in the follicular fluid and the outcome parameters of in vitro fertilization-embryo transplantation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2009;29(1):160–3. (In Chinese).
28. Kokot I., Piwowar A., Jędryka M., Kratz E.M. Is there a balance in oxidative-antioxidant status in blood serum of patients with advanced endometriosis? *Antioxidants (Basel).* 2021;10(7):1097. <https://doi.org/10.3390/antiox10071097>.
29. Кузнецов К.О., Шарипова Э.Ф., Низаева А.С. и др. Роль микроРНК в норме и при патологии эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2023;23(4):27–34. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232304127>

30. Feng R., Sang Q., Zhu Y. et al. MiRNA-320 in the human follicular fluid is associated with embryo quality in vivo and affects mouse embryonic development in vitro. *Sci Rep.* 2015;5:8689. <https://doi.org/10.1038/srep08689>.
31. Martinez R.M., Liang L., Racowsky C. et al. Extracellular microRNAs profile in human follicular fluid and IVF outcomes. *Sci Rep.* 2018;8(1):17036. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35379-3>.
32. Scalici E., Traver S., Mullet T. et al. Circulating microRNAs in follicular fluid, powerful tools to explore in vitro fertilization process. *Sci Rep.* 2016;6:24976. <https://doi.org/10.1038/srep24976>.
33. Machtinger R., Rodosthenous R.S., Adir M. et al. Extracellular microRNAs in follicular fluid and their potential association with oocyte fertilization and embryo quality: an exploratory study. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(4):525–33. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0876-8>.
34. Fu J., Qu R.G., Zhang Y.J. et al. Screening of miRNAs in human follicular fluid reveals an inverse relationship between microRNA-663b expression and blastocyst formation. *Reprod Biomed Online.* 2018;37(1):25–32. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.03.021>.
35. Khan H.L., Bhatti S., Abbas S. et al. Extracellular microRNAs: key players to explore the outcomes of in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00754-9>.
36. Zhang Q., Su J., Kong W. et al. Roles of miR-10a-5p and miR-103a-3p, regulators of BDNF expression in follicular fluid, in the outcomes of IVF-ET. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:637384. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.637384>.
37. Muraoka A., Yokoi A., Yoshida K. et al. Small extracellular vesicles in follicular fluids for predicting reproductive outcomes in assisted reproductive technology. *Commun Med (Lond).* 2024;4(1):33. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00460-8>.
38. Esfandyari S., Elkafas H., Chugh R.M. et al. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2165. <https://doi.org/10.3390/ijms22042165>.
39. Li J., Cao Y., Xu X. et al. Increased new lncRNA-mRNA gene pair levels in human cumulus cells correlate with oocyte maturation and embryo development. *Reprod Sci.* 2015;22(8):1008–14. <https://doi.org/10.1177/1933719115570911>.
40. Xiong Y., Liu T., Wang S. et al. Cyclophosphamide promotes the proliferation inhibition of mouse ovarian granulosa cells and premature ovarian failure by activating the lncRNA-Meg3-p53-p66Shc pathway. *Gene.* 2017;596:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.10.011>.

41. Jiao J., Shi B., Wang T. et al. Characterization of long non-coding RNA and messenger RNA profiles in follicular fluid from mature and immature ovarian follicles of healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1735–48. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey255>.
42. Zhang L., Zou J., Wang Z. Li L. A subpathway and target gene cluster-based approach uncovers lncRNAs associated with human primordial follicle activation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10525. <https://doi.org/10.3390/ijms241310525>.
43. Ernst E.H., Nielsen J., Ipsen M.B. et al. Transcriptome analysis of long non-coding RNAs and genes encoding paraspeckle proteins during human ovarian follicle development. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:78. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00078>.
44. Czamanski-Cohen J., Sarid O., Cwikel J. et al. Increased plasma cell-free DNA is associated with low pregnancy rates among women undergoing IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2013;26(1):36–41. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.018>.
45. Casteleiro Alves M.M., Oliani L., Almeida M. et al. Cell-free DNA as a new biomarker of IVF success, independent of any infertility factor, including endometriosis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(2):208. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020208>.
46. Destouni A., Vrettou C., Antonatos D. et al. Cell-free DNA levels in acute myocardial infarction patients during hospitalization. *Acta Cardiol.* 2009;64(1):51–7. <https://doi.org/10.2143/AC.64.1.2034362>.
47. Kamat A.A., Baldwin M., Urbauer D. et al. Plasma cell-free DNA in ovarian cancer: an independent prognostic biomarker. *Cancer.* 2010;116(8):1918–25. <https://doi.org/10.1002/ncr.24997>.
48. Lenz M., Maiberger T., Armbrust L. et al. cfDNA and DNases: new biomarkers of sepsis in preterm neonates – a pilot study. *Cells.* 2022;11(2):192. <https://doi.org/10.3390/cells11020192>.
49. Hahn S., Rusterholz C., Hösli I., Lapaire O. Cell-free nucleic acids as potential markers for preeclampsia. *Placenta.* 2011;32(1):S17–20. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.06.018>.
50. Traver S., Scalici E., Mullet T. et al. Cell-free DNA in human follicular microenvironment: new prognostic biomarker to predict in vitro fertilization outcomes. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136172>.
51. Hart E.A., Patton W.C., Jacobson J.D. et al. Luteal phase serum cell-free DNA as a marker of failed pregnancy after assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2005;22(5):213–7. <https://doi.org/10.1007/s10815-005-4924-4>.

52. Ozgu-Erdinc A.S., Coskun B., Yorganci A. et al. The role of inflammatory hematological markers in predicting IVF success. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(1):71–5. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200050>.
53. Çakıroğlu Y., Vural F., Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(8):899–907. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0446-4>.
54. Balta S., Celik T., Mikhailidis D.P. et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(5):405–11. <https://doi.org/10.1177/1076029615569568>.
55. Tola E.N. The association between in vitro fertilization outcome and the inflammatory markers of complete blood count among nonobese unexplained infertile couples. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(2):289–94. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.02.019>.
56. Hantoushzadeh S., Poorabdoli M., Parsaei M. et al. Predicting the outcomes of in vitro fertilization using baseline maternal serum inflammatory markers: a retrospective cohort study. *Am J Reprod Immunol.* 2024;92(1):e13900. <https://doi.org/10.1111/aji.13900>.
57. Wu L., Liu D., Fang X. et al. Increased serum IL-12 levels are associated with adverse IVF outcomes. *J Reprod Immunol.* 2023;159:103990. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103990>.
58. Ramanjaneya M., Diboun I., Rizwana N. et al. Elevated adipsin and reduced C5a levels in the maternal serum and follicular fluid during implantation are associated with successful pregnancy in obese women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:918320. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.918320>.
59. Hu C., Zhen Y., Pang B. et al. Myeloid-derived suppressor cells are regulated by estradiol and are a predictive marker for IVF outcome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:521. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00521>.
60. Cai J.Y., Tang Y..Y, Deng X.H. et al. Recurrent implantation failure may be identified by a combination of diagnostic biomarkers: an analysis of peripheral blood lymphocyte subsets. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:865807. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.865807>.
61. Nezhat C., Rambhatla A., Miranda-Silva C. et al. BCL-6 overexpression as a predictor for endometriosis in patients undergoing in vitro fertilization. *JSLs.* 2020;24(4):e2020.00064. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2020.00064>.
62. Ganeva R., Parvanov D., Vidolova N. et al. Endometrial immune cell ratios and implantation success in patients with recurrent implantation failure. *J Reprod Immunol.* 2023;156:103816. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103816>.
63. Sudoma I., Goncharova Y., Dons'koy B., Mykytenko D. Immune phenotype of the endometrium in patients with recurrent implantation failures after the transfer of genetically

- tested embryos in assisted reproductive technology programs. *J Reprod Immunol.* 2023;157:103943. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103943>.
64. Jia Y., Huang Y., Ai Z.H. et al. Exploring the effectiveness of endometrial receptivity array and immune profiling in patients with multiple implantation failure: a retrospective cohort study based on propensity score matching. *J Reprod Immunol.* 2024;163:104218. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104218>.
65. Garratt J., Mohammadi B., Al-Hashimi B. et al. Endometrial immune assessment in patients with a history of previous euploid blastocyst failure. *Front Immunol.* 2025;16:1547159. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1547159>.
66. Lédée N., Petitbarat M., Dray G. et al. Endometrial immune profiling and precision therapy increase live birth rate after embryo transfer: a randomised controlled trial. *Front Immunol.* 2025;16:1523871. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1523871>.
67. Saadat Varnosfaderani A., Kalantari S., Ramezani F. et al. Increased gene expression of LITAF, TNF- $\alpha$  and BCL6 in endometrial tissues of women with endometriosis: a case-control study. *Cell J.* 2024;26(4):243–9. <https://doi.org/10.22074/cellj.2024.2022348.1503>.
68. Dan A. Outcomes in women with IVF failure who tested positive for BCL6 using ReceptivaDx™ testing: effect of treatment on subsequent embryo transfer. *Fertil Steril.* 2020;113:e13. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.034>.
69. Klimczak A.M., Herlihy N.S., Scott C.S. et al. B-cell lymphoma 6 expression is not associated with live birth in a normal responder in vitro fertilization population. *Fertil Steril.* 2022;117(2):351–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.036>.
70. Almquist L.D, Likes C.E., Stone B. et al. Endometrial BCL6 testing for the prediction of in vitro fertilization outcomes: a cohort study. *Fertil Steril.* 2017;108(6):1063–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.017>.
71. Ekemen S., Comunoglu C., Kayhan C.K. et al. Endometrial staining of CD56 (uterine natural killer), BCL-6, and CD138 (plasma cells) improve diagnosis and clinical pregnancy outcomes in unexplained infertility and recurrent IVF failures: standardization of diagnosis with digital pathology. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(9):1557. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091557>.
72. Kofod L., Lindhard A., Bzorek M. et al. Endometrial immune markers are potential predictors of normal fertility and pregnancy after in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(3). <https://doi.org/10.1111/aji.12684>.
73. Zhao Y., Man G.C.W., Wang J. et al. The identification of endometrial immune cell densities and clustering analysis in the mid-luteal phase as predictor for pregnancy outcomes after IVF-

- ET treatment. *J Reprod Immunol.* 2021;148:103431. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103431>.
74. Diao L., Cai S., Huang C. et al. New endometrial immune cell-based score (EI-score) for the prediction of implantation success for patients undergoing IVF/ICSI. *Placenta.* 2020;99:180–8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.025>.
75. Жирнов И.А., Назмиева К.А., Хабибуллина А.И. и др. Влияние факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(6):858–73. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.564>
76. Harville E.W., Kruse A.N., Zhao Q. The impact of early-life exposures on women's reproductive health in adulthood. *Curr Epidemiol Rep.* 2021;8(4):175–89. <https://doi.org/10.1007/s40471-021-00279-0>.
77. Siristatidis C., Stavros S., Drakeley A. et al. Omics and artificial intelligence to improve in vitro fertilization (IVF) success: a proposed protocol. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(5):743. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050743>.
78. Sadegh-Zadeh S.A., Khanjani S., Javanmardi S. et al. Catalyzing IVF outcome prediction: exploring advanced machine learning paradigms for enhanced success rate prognostication. *Front Artif Intell.* 2024;7:1392611. <https://doi.org/10.3389/frai.2024.1392611>.
79. AlSaad R., Abd-Alrazaq A., Choucair F. et al. Harnessing Artificial intelligence to predict ovarian stimulation outcomes in in vitro fertilization: scoping review. *J Med Internet Res.* 2024;26:e53396. <https://doi.org/10.2196/53396>.
80. Hanassab S., Abbara A., Yeung A.C. et al. The prospect of artificial intelligence to personalize assisted reproductive technology. *NPJ Digit Med.* 2024;7(1):55. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01006-x>.

## References:

1. Korneeva I.E., Nazarenko T.A., Perminova S.G. et al. Medical and social factors of infertility in Russia. [Mediko-social'nye faktory besplodiya v Rossii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;(3):65–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.279>.
2. Rezaeiye R.D., Mehrara A., Pour A.M.A. et al.. Impact of various parameters as predictors of the success rate of in vitro fertilization. *Int J Fertil Steril.* 2022;16(2):76–84. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2021.531672.1134>.
3. Anvarova Sh.A., Shukurov F.I., Tulametova Sh.A. Innovative methods for solving the problem of female infertility associated with endocrine disorders. [Innovacionnye metody resheniya problemy zhenskogo besplodiya, associirovannogo s endokrinnymi narusheniyami]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(5):706–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.

4. Burduli A.G., Tetrushvili N.K., Balmasova I.P. et al. Clinical and immunological characteristics of women with infertility and/or a history of recurrent pregnancy loss. [Kliniko-immunologicheskaya harakteristika zhenshchin s besplodiem i privychnym vykidysheem v anamneze]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(6):836–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.697>.
5. Ibishev Kh.S., Mamedov E.A., Magomedov H.A. The immunological aspects of male infertility: 2016-2020 literature review. [Immunologicheskie aspekty muzhskogo besplodiya: obzor literatury 2016-2020 godov]. *Vestnik urologii*. 2020;8(3):97–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-97-102>.
6. Tyuvina N.A., Balabanova V.V., Nikolaevskaya A.O. Psychosomatic mechanisms of idiopathic infertility: clinical observations. [Psihosomaticheknie mekhanizmy idiopaticheskogo besplodiya: klinicheskie nablyudeniya]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2023;15(1):77–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-77-82>.
7. Nikitin A.I. IVF as a mirror of evolution. [Ekstrakorporal'noe oplodotvorenje kak zerkalo evolyucii]. *Problemy reprodukcii*. 2022;28(2):81–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20222802181>.
8. Olszak-Wąsik K., Bednarska-Czerwińska A., Olejek A., Tukiendorf A. From "every day" hormonal to oxidative stress biomarkers in blood and follicular fluid, to embryo quality and pregnancy success? *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1092415. <https://doi.org/10.1155/2019/1092415>.
9. Gnoth C., Maxrath B., Skonieczny T. et al. Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2239–46. <https://doi.org/10.1093/humrep/der178>.
10. Brusilovsky I.A., Livshyts I.V. Morphological assessment of human embryos. «Colleagues, let's make an arrangement!». [Morfologicheskaya ocenka embrionov cheloveka. «Kollegi, davajte dogovorimsya!»]. *Problemy reprodukcii*. 2018;24(2):63–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201824263-68>.
11. Adamyan L.V., Elagin V.V., Pivazyan L.G., Isaeva S.G. Pre-implantation genetic testing (PGT) in gynecology – to be or not to be? [Preimplantacionnoe geneticheskoe testirovanie v ginekologii – byt' ili ne byt'?). *Problemy reprodukcii*. 2023;29(3):16–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20232903116>.
12. Burduli A.G., Kitsilovskaya N.A., Sukhova Y.V. et al. Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review). [Follikulyarnaya zhidkost' i iskhody programm vspomogatel'nyh reproductivnyh tekhnologij (obzor literatury)].

<https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190663>.

13. Kraevaya E.E., Silachev D.N., Beznoshchenko O.S. et al. Effect of extracellular vesicles of follicular fluid on ovarian coagulation hemostasis. [Vliyanie vnekletochnyh vezikul follikuljarnoj zhidkosti na koagulyacionnyj gemostaz yaichnika]. *Problemy reprodukcii*. 2020;26(2):18–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202602118>.
14. Das A., Roychoudhury S. Reactive oxygen species in the reproductive system: sources and physiological roles. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1358:9–40. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-89340-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-89340-8_2).
15. Shestakova M.A., Kiseleva M.V., Proskurnina E.V. Oxidative stress in the follicula and its influence on the extracorporal fertilization: the state of the problem. [Okislitel'nyj stress v follikule i ego vliyanie na iskhod ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya: sostoyanie problem]. *Arhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva*. 2017;4(3):137–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-137-144>.
16. Al-Saleh I., Coskun S., Al-Rouqi R. et al. Oxidative stress and DNA damage status in couples undergoing in vitro fertilization treatment. *Reprod Fertil*. 2021;2(2):117–39. <https://doi.org/10.1530/RAF-20-0062>.
17. Chen Y., Yang J., Zhang L. The impact of follicular fluid oxidative stress levels on the outcomes of assisted reproductive therapy. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(12):2117. <https://doi.org/10.3390/antiox12122117>.
18. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J. et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>.
19. Afrough M., Nikbakht R., Hashemitabar M. et al. Association of follicular fluid antioxidants activity with aging and in vitro fertilization outcome: a cross-sectional study. *Int J Fertil Steril*. 2024;18(2):115–22. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2023.555601.1317>.
20. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105:121–6. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3).
21. Debbbarh H., Louanjli N., Aboulmaouahib S. et al. Antioxidant activities and lipid peroxidation status in human follicular fluid: age-dependent change. *Zygote*. 2021;29(6):490–4. <https://doi.org/10.1017/S0967199421000241>.
22. Liu Y., Yu Z., Zhao S. et al. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(2):471–7. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-02014-y>.

23. Prieto L., Quesada J.F., Cambero O. et al. Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(1):126–30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.052>.
24. Choi Y.S., Cho .S, Seo S.K. et al. Alteration in the intrafollicular thiol-redox system in infertile women with endometriosis. *Reproduction*. 2015;149(2):155–62. <https://doi.org/10.1530/REP-14-0438>.
25. 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;17(4):481–6. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12229>.
26. Mukheef M.A., Ali R.A., Alheidery H.H.A. Follicular fluid 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) as biomarker for oxidative stress in intracytoplasmic sperm injection. *J Med Invest*. 2022;69(1.2):112–6. <https://doi.org/10.2152/jmi.69.112>.
27. Song Y.L., Quan S., Tian J.W. et al. Relationship between protein oxidation levels in the follicular fluid and the outcome parameters of in vitro fertilization-embryo transplantation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(1):160–3. (In Chinese).
28. Kokot I., Piwowar A., Jędryka M., Kratz E.M. Is there a balance in oxidative-antioxidant status in blood serum of patients with advanced endometriosis? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1097. <https://doi.org/10.3390/antiox10071097>.
29. Kuznetsov K.O., Sharipova E.F., Nizayeva A.S. et al. The role of microRNAs in normal condition and in endometrial pathology. [Rol' mikroRNK v norme i pri patologii endometriya]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2023;23(4):27–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20232304127>.
30. Feng R., Sang Q., Zhu Y. et al. MiRNA-320 in the human follicular fluid is associated with embryo quality in vivo and affects mouse embryonic development in vitro. *Sci Rep*. 2015;5:8689. <https://doi.org/10.1038/srep08689>.
31. Martinez R.M., Liang L., Racowsky C. et al. Extracellular microRNAs profile in human follicular fluid and IVF outcomes. *Sci Rep*. 2018;8(1):17036. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35379-3>.
32. Scalici E., Traver S., Mullet T. et al. Circulating microRNAs in follicular fluid, powerful tools to explore in vitro fertilization process. *Sci Rep*. 2016;6:24976. <https://doi.org/10.1038/srep24976>.
33. Machtinger R., Rodosthenous R.S., Adir M. et al. Extracellular microRNAs in follicular fluid and their potential association with oocyte fertilization and embryo quality: an exploratory study. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(4):525–33. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0876-8>.

34. Fu J., Qu R.G., Zhang Y.J. et al. Screening of miRNAs in human follicular fluid reveals an inverse relationship between microRNA-663b expression and blastocyst formation. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(1):25–32. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.03.021>.
35. Khan H.L., Bhatti S., Abbas S. et al. Extracellular microRNAs: key players to explore the outcomes of in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00754-9>.
36. Zhang Q., Su J., Kong W. et al. Roles of miR-10a-5p and miR-103a-3p, regulators of BDNF expression in follicular fluid, in the outcomes of IVF-ET. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:637384. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.637384>.
37. Muraoka A., Yokoi A., Yoshida K. et al. Small extracellular vesicles in follicular fluids for predicting reproductive outcomes in assisted reproductive technology. *Commun Med (Lond)*. 2024;4(1):33. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00460-8>.
38. Esfandyari S., Elkafas H., Chugh R.M. et al. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2165. <https://doi.org/10.3390/ijms22042165>.
39. Li J., Cao Y., Xu X. et al. Increased new lncRNA-mRNA gene pair levels in human cumulus cells correlate with oocyte maturation and embryo development. *Reprod Sci*. 2015;22(8):1008–14. <https://doi.org/10.1177/1933719115570911>.
40. Xiong Y., Liu T., Wang S. et al. Cyclophosphamide promotes the proliferation inhibition of mouse ovarian granulosa cells and premature ovarian failure by activating the lncRNA-Meg3-p53-p66Shc pathway. *Gene*. 2017;596:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.10.011>.
41. Jiao J., Shi B., Wang T. et al. Characterization of long non-coding RNA and messenger RNA profiles in follicular fluid from mature and immature ovarian follicles of healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1735–48. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey255>.
42. Zhang L., Zou J., Wang Z. Li L. A subpathway and target gene cluster-based approach uncovers lncRNAs associated with human primordial follicle activation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10525. <https://doi.org/10.3390/ijms241310525>.
43. Ernst E.H., Nielsen J., Ipsen M.B. et al. Transcriptome analysis of long non-coding RNAs and genes encoding paraspeckle proteins during human ovarian follicle development. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:78. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00078>.
44. Czamanski-Cohen J., Sarid O., Cwikel J. et al. Increased plasma cell-free DNA is associated with low pregnancy rates among women undergoing IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(1):36–41. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.018>.

45. Casteleiro Alves M.M., Oliani L., Almeida M. et al. Cell-free DNA as a new biomarker of IVF success, independent of any infertility factor, including endometriosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):208. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020208>.
46. Destouni A., Vrettou C., Antonatos D. et al. Cell-free DNA levels in acute myocardial infarction patients during hospitalization. *Acta Cardiol*. 2009;64(1):51–7. <https://doi.org/10.2143/AC.64.1.2034362>.
47. Kamat A.A., Baldwin M., Urbauer D. et al. Plasma cell-free DNA in ovarian cancer: an independent prognostic biomarker. *Cancer*. 2010;116(8):1918–25. <https://doi.org/10.1002/cncr.24997>.
48. Lenz M., Maiberger T., Armbrust L. et al. cfDNA and DNases: new biomarkers of sepsis in preterm neonates – a pilot study. *Cells*. 2022;11(2):192. <https://doi.org/10.3390/cells11020192>.
49. Hahn S., Rusterholz C., Hösli I., Lapaire O. Cell-free nucleic acids as potential markers for preeclampsia. *Placenta*. 2011;32(1):S17–20. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.06.018>.
50. Traver S., Scalici E., Mullet T. et al. Cell-free DNA in human follicular microenvironment: new prognostic biomarker to predict in vitro fertilization outcomes. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136172>.
51. Hart E.A., Patton W.C., Jacobson J.D. et al. Luteal phase serum cell-free DNA as a marker of failed pregnancy after assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet*. 2005;22(5):213–7. <https://doi.org/10.1007/s10815-005-4924-4>.
52. Ozgu-Erdinc A.S., Coskun B., Yorganci A. et al. The role of inflammatory hematological markers in predicting IVF success. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(1):71–5. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200050>.
53. Çakıroğlu Y., Vural F., Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(8):899–907. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0446-4>.
54. Balta S., Celik T., Mikhailidis D.P. et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(5):405–11. <https://doi.org/10.1177/1076029615569568>.
55. Tola E.N. The association between in vitro fertilization outcome and the inflammatory markers of complete blood count among nonobese unexplained infertile couples. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(2):289–94. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.02.019>.
56. Hantoushzadeh S., Poorabdomi M., Parsaei M. et al. Predicting the outcomes of in vitro fertilization using baseline maternal serum inflammatory markers: a retrospective cohort study. *Am J Reprod Immunol*. 2024;92(1):e13900. <https://doi.org/10.1111/aji.13900>.

57. Wu L., Liu D., Fang X. et al. Increased serum IL-12 levels are associated with adverse IVF outcomes. *J Reprod Immunol.* 2023;159:103990. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103990>.
58. Ramanjaneya M., Diboun I., Rizwana N. et al. Elevated adiponin and reduced C5a levels in the maternal serum and follicular fluid during implantation are associated with successful pregnancy in obese women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:918320. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.918320>.
59. Hu C., Zhen Y., Pang B. et al. Myeloid-derived suppressor cells are regulated by estradiol and are a predictive marker for IVF outcome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:521. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00521>.
60. Cai J.Y., Tang Y..Y, Deng X.H. et al. Recurrent implantation failure may be identified by a combination of diagnostic biomarkers: an analysis of peripheral blood lymphocyte subsets. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:865807. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.865807>.
61. Nezhat C., Rambhatla A., Miranda-Silva C. et al. BCL-6 overexpression as a predictor for endometriosis in patients undergoing in vitro fertilization. *JSLs.* 2020;24(4):e2020.00064. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2020.00064>.
62. Ganeva R., Parvanov D., Vidolova N. et al. Endometrial immune cell ratios and implantation success in patients with recurrent implantation failure. *J Reprod Immunol.* 2023;156:103816. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103816>.
63. Sudoma I., Goncharova Y., Dons'koy B., Mykytenko D. Immune phenotype of the endometrium in patients with recurrent implantation failures after the transfer of genetically tested embryos in assisted reproductive technology programs. *J Reprod Immunol.* 2023;157:103943. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103943>.
64. Jia Y., Huang Y., Ai Z.H. et al. Exploring the effectiveness of endometrial receptivity array and immune profiling in patients with multiple implantation failure: a retrospective cohort study based on propensity score matching. *J Reprod Immunol.* 2024;163:104218. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104218>.
65. Garratt J., Mohammadi B., Al-Hashimi B. et al. Endometrial immune assessment in patients with a history of previous euploid blastocyst failure. *Front Immunol.* 2025;16:1547159. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1547159>.
66. Lédée N., Petitbarat M., Dray G. et al. Endometrial immune profiling and precision therapy increase live birth rate after embryo transfer: a randomised controlled trial. *Front Immunol.* 2025;16:1523871. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1523871>.
67. Saadat Varnosfaderani A., Kalantari S., Ramezanali F. et al. Increased gene expression of LITAF, TNF- $\alpha$  and BCL6 in endometrial tissues of women with endometriosis: a case-control study. *Cell J.* 2024;26(4):243–9. <https://doi.org/10.22074/cellj.2024.2022348.1503>.

68. Dan A. Outcomes in women with IVF failure who tested positive for BCL6 using ReceptivaDx™ testing: effect of treatment on subsequent embryo transfer. *Fertil Steril.* 2020;113:e13. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.034>.
69. Klimczak A.M., Herlihy N.S., Scott C.S. et al. B-cell lymphoma 6 expression is not associated with live birth in a normal responder in vitro fertilization population. *Fertil Steril.* 2022;117(2):351–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.036>.
70. Almquist L.D., Likes C.E., Stone B. et al. Endometrial BCL6 testing for the prediction of in vitro fertilization outcomes: a cohort study. *Fertil Steril.* 2017;108(6):1063–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.017>.
71. Ekemen S., Comunoglu C., Kayhan C.K. et al. Endometrial staining of CD56 (uterine natural killer), BCL-6, and CD138 (plasma cells) improve diagnosis and clinical pregnancy outcomes in unexplained infertility and recurrent IVF failures: standardization of diagnosis with digital pathology. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(9):1557. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091557>.
72. Kofod L., Lindhard A., Bzorek M. et al. Endometrial immune markers are potential predictors of normal fertility and pregnancy after in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(3). <https://doi.org/10.1111/aji.12684>.
73. Zhao Y., Man G.C.W., Wang J. et al. The identification of endometrial immune cell densities and clustering analysis in the mid-luteal phase as predictor for pregnancy outcomes after IVF-ET treatment. *J Reprod Immunol.* 2021;148:103431. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103431>.
74. Diao L., Cai S., Huang C. et al. New endometrial immune cell-based score (EI-score) for the prediction of implantation success for patients undergoing IVF/ICSI. *Placenta.* 2020;99:180–8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.025>.
75. Жирнов И.А., Назмиева К.А., Хабибуллина А.И. и др. Влияние факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(6):858–73. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.564>  
Zhironov I.A., Nazmieva K.A., Khabibullina A.I. et al. The influence of environmental factors on woman's reproductive health. [Vliyanie faktorov okruzhayushchej sredy na reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(6):858–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.564>.
76. Harville E.W., Kruse A.N., Zhao Q. The impact of early-life exposures on women's reproductive health in adulthood. *Curr Epidemiol Rep.* 2021;8(4):175–89. <https://doi.org/10.1007/s40471-021-00279-0>.

77. Siristatidis C., Stavros S., Drakeley A. et al. Omics and artificial intelligence to improve in vitro fertilization (IVF) success: a proposed protocol. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5):743. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050743>.
78. Sadegh-Zadeh S.A., Khanjani S., Javanmardi S. et al. Catalyzing IVF outcome prediction: exploring advanced machine learning paradigms for enhanced success rate prognostication. *Front Artif Intell*. 2024;7:1392611. <https://doi.org/10.3389/frai.2024.1392611>.
79. AlSaad R., Abd-Alrazaq A., Choucair F. et al. Harnessing Artificial intelligence to predict ovarian stimulation outcomes in in vitro fertilization: scoping review. *J Med Internet Res*. 2024;26:e53396. <https://doi.org/10.2196/53396>.
80. Hanassab S., Abbara A., Yeung A.C. et al. The prospect of artificial intelligence to personalize assisted reproductive technology. *NPJ Digit Med*. 2024;7(1):55. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01006-x>.

**Сведения об авторах / About the authors:**

**Саркисян Николай Мехакевич / Nikolay M. Sarkisyan.** E-mail: [nikolay.nik24.03@gmail.com](mailto:nikolay.nik24.03@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1857-106X>.

**Куленко Олеся Николаевна / Olesya N. Kulenko.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8459-9259>.

**Васищев Дмитрий Сергеевич / Dmitry S. Vasishev.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0651-7782>.

**Савенко Анастасия Владимировна / Anastasia V. Savenko.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3499-7899>.

**Бабаева Саида Казбековна / Saida K. Babaeva.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6262-3337>.

**Хубиева Мадина Расуловна / Madina R. Khubieva.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7622-7653>.

**Оганова Алина Сергеевна / Alina S. Oganova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9488-5042>.

**Мирзebasова Алина Модестовна / Alina M. Mirzebasova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6216-3926>.

**Цакаева Эльза Аптиевна / Elza A. Tsakaeva, MD.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9758-5611>.

**Самурганова Мария Демокритовна / Maria D. Samurganova, MD.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3850-075X>.

**Гусарова Светлана Сергеевна / Svetlana S. Gusarova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5934-483X>.

**Ефанов Владислав Олегович / Vladislav O. Efanov.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5721-3778>.