

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КРОВИ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А. Г. Сыркашева [✉], В. Е. Франкевич, Н. В. Долгушина

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия

В связи с активным изучением ассоциаций между уровнями микроэлементов, эндокринными заболеваниями и нарушением репродуктивной функции представляется актуальным изучение элементного статуса у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Целью работы было проанализировать у пациенток с бесплодием содержание микроэлементов, связь между уровнем микроэлементов в их крови и параметрами программ ВРТ. В исследование включено 30 пациенток с бесплодием в возрасте 18–39 лет. Определяли концентрации 31 химического элемента в крови пациенток методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Два элемента из 31 (сурьма и бериллий) не были обнаружены ни в одном образце крови, 10 элементов (титан, хром, кобальт, никель, мышьяк, ртуть, барий, золото, ванадий) выявлены в части образцов крови, оставшиеся 19 элементов — во всех образцах. Возраст пациенток находился в отрицательной корреляционной связи с уровнем кремния ($r = -0,384$; $p = 0,036$) и в положительной — с уровнем молибдена ($r = 0,384$; $p = 0,036$). Уровень антимюллерова гормона находился в значимой отрицательной корреляционной связи с уровнем лития ($r = -0,367$; $p = 0,046$). Уровень свободного тироксина находился в значимой отрицательной корреляционной связи с уровнем бора ($r = -0,402$; $p = 0,028$) и положительной корреляционной связи с уровнем железа ($r = 0,410$; $p = 0,024$) и серебра ($r = 0,432$; $p = 0,017$). При оценке эмбриологического этапа отмечена положительная корреляционная связь между уровнем кремния и числом полученных blastocysts ($r = 0,387$; $p = 0,034$). Не выявлено статистической зависимости между элементным составом крови и частотой наступления беременности в циклах ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, эмбрионы, беременность, тяжелые металлы, масс-спектрометрия, микроэлементы, элементный состав крови, АМГ

Вклад авторов: А. Г. Сыркашева — проведение клинического этапа исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; В. Е. Франкевич — проведение масс-спектрометрических исследований, Н. В. Долгушина — написание текста статьи, финальное рецензирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова (протокол № 10 от 20 октября 2016 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Анастасия Григорьевна Сыркашева
ул. Академика Опарина, г. Москва, 4117485; a_syrkasheva@oparina4.ru

Статья получена: 10.02.2021 **Статья принята к печати:** 24.02.2021 **Опубликована онлайн:** 28.02.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.010

ELEMENTAL COMPOSITION OF BLOOD OF INFERTILE PATIENTS PARTICIPATING IN ASSISTED REPRODUCTION PROGRAMS

Syrkasheva AG [✉], Frankevich VE, Dolgushina NV

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

The association between levels of trace elements, endocrine diseases and reproductive impairments is actively investigated currently. In this connection, it seems relevant to study elemental status (elemental composition of blood and amounts of elements therein) of infertile patients enlisted in programs employing assisted reproductive technologies (ART). This study aimed to analyze trace elements in blood of infertile patients, relationship between the level of such trace elements and parameters of the ART programs they are in. The study included 30 infertile patients aged 18–39 years. Relying on inductively coupled plasma mass spectrometry, we identified concentrations of 31 chemical element in blood of the participants. Two elements out of 31 (antimony and beryllium) were not found in any blood sample; 10 elements (titanium, chromium, cobalt, nickel, arsenic, mercury, barium, gold, vanadium) were detected in some blood samples, the remaining 19 elements were found in all samples. Age of the patients correlated negatively with the level of silicon ($r = -0.384$; $p = 0.036$) and positively with the level of molybdenum ($r = 0.384$; $p = 0.036$). The level of anti-mullerian hormone was in a significant negative correlation with the level of lithium ($r = -0.367$; $p = 0.046$). The level of free thyroxine was in a significant negative correlation with the level of boron ($r = -0.402$; $p = 0.028$) and a positively correlated with the levels of iron ($r = 0.410$; $p = 0.024$) and silver ($r = 0.432$; $p = 0.017$). Considering the embryological cycle, we noted a positive correlation between the level of silicon and the number of blastocysts obtained ($r = 0.387$; $p = 0.034$). There was no statistical relationship registered between elemental composition of blood the frequency of pregnancy in ART cycles.

Keywords: assisted reproductive technologies, embryos, pregnancy, heavy metals, mass spectrometry, trace elements, blood elemental status, AMH

Author contribution: Syrkasheva AG — conducting the clinical stage of the study, statistical processing of data, article authoring; Frankevich VE — conducting mass spectrometric studies; Dolgushina NV — article authoring, final review.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the ethics committee of the V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Minutes #10 of October 20, 2016).

✉ **Correspondence should be addressed:** Anastasia G. Syrkasheva
Akademika Oparina, 4, Moscow, 117997; a_syrkasheva@oparina4.ru

Received: 10.02.2021 **Accepted:** 24.02.2021 **Published online:** 28.02.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.010

Термин «микроэлементы» появился в середине XX в. Согласно определению Медицинского энциклопедического словаря, микроэлементы — химические элементы, содержащиеся в тканях организма в концентрации 1 : 100 000 или менее. Выделяют эссенциальные (необходимые) микроэлементы — биоэлементы, для которых установлена их исключительная роль

в обеспечении жизнедеятельности, обязательные компоненты организма человека. К условно эссенциальным относят микроэлементы, в отношении которых накапливается все больше данных об их важной роли в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма. Токсичные или потенциально токсичные микроэлементы — это группа элементов, которые в

небольших количествах присутствуют в организме, однако их роль и возможное негативное влияние недостаточно изучены [1].

Интерес мирового научного сообщества к микроэлементам начался с изучения специфических заболеваний, имеющих прямую связь с определенными элементами. Наиболее яркими примерами подобных заболеваний являются болезнь Минамата (отравление ртутью) и Итай-Итай (отравление кадмием).

Известна также роль дефицита железа в развитии анемии, дефицита йода в развитии патологии щитовидной железы, дефицита цинка в развитии кожных заболеваний и патологии нервной системы.

Однако данная область медицины остается одной из наиболее малоизученных. Во-первых, это связано с низкими концентрациями различных микроэлементов в организме человека, и для определения данных концентраций требуются сложные и дорогостоящие методики. Во-вторых, отсутствуют данные о метаболизме редких микроэлементов в организме — для их изучения в основном используют образцы крови и/или волос человека. В-третьих, изменения в составе микроэлементов хорошо изучены только для специфических заболеваний. Данное направление в настоящий момент активно развивается: к примеру, исследователи изучают связь между изменениями в составе микроэлементов и заболеваниями эндокринной системы [2, 3].

В 1984 г. было основано Международное общество по изучению микроэлементов у человека (от англ. The International Society for Trace Element Research in Humans), целями которого являются консолидация и распространение данных о биологической роли микроэлементов в различных патологических процессах у человека.

Изучение роли микроэлементов в нарушении репродуктивной функции — одна из сложных и перспективных задач. Пациентки в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) представляют собой интересную для изучения группу. Во-первых, это женщины молодого возраста, без хронических соматических заболеваний и имеющие хорошие результаты медицинского обследования (которое обязательно проводят перед ВРТ); во-вторых, возможно изучение эмбриологических параметров — качества ооцитов и эмбрионов, частоты фертилизации ооцитов. Поэтому для проведения исследования была выбрана данная категория пациенток.

Целью работы было проанализировать содержание микроэлементов у пациенток с бесплодием, связь между уровнем микроэлементов в крови пациенток с бесплодием и параметрами программ ВРТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 пациенток, обратившихся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2017 г. по 2018 г.. Критерии включения: отсутствие противопоказаний к проведению ВРТ; нормальный кариотип обоих супругов; отсутствие выраженной патозооспермии (100% тератозооспермия, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии); возраст женщины 18–39 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) женщины 19–25 кг/м² включительно. Все пациентки, включенные в исследование, постоянно проживали на территории города Москвы в течение последних 5 лет. Критерии исключения: использование донорских гамет

или суррогатного материнства; получение трех и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников.

Все включенные в исследование супружеские пары прошли необходимые обследования перед использованием ВРТ [3].

Овариальную стимуляцию проводили по протоколу с антагонистами гонадотропин рилизинг-гормона [4]. Трансвагинальную пункцию яичников, аспирацию ооцитов осуществляли по стандартной методике [4].

Забор венозной крови для проведения исследования производили в день трансвагинальной пункции, после чего образцы подвергали криоконсервации при температуре –70 °С. Количественное определение эссенциальных и токсичных микроэлементов в крови осуществляли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, при этом лаборатория не имела доступа к клиническим характеристикам пациенток. Определяли концентрации следующих микроэлементов: литий (Li), бор (B), натрий (Na), магний (Mg), алюминий (Al), кремний (Si), калий (K), кальций (Ca), титан (Ti), хром (Cr), марганец (Mn), железо (Fe), кобальт (Co), никель (Ni), медь (Cu), цинк (Zn), мышьяк (As), селен (Se), молибден (Mo), кадмий (Cd), сурьма (Sb), ртуть (Hg), свинец (Pb), барий (Ba), золото (Au), ванадий (V), серебро (Ag), бериллий (Be), висмут (Bi), вольфрам (W), галлий (Ga) (31 элемент).

Оплодотворение ооцитов осуществляли с помощью инсеминации ооцитов *in vitro* («классическое» экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), далее ЭКО — метод оплодотворения), или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Культивирование и перенос эмбриона проводили согласно принятым в клинической практике методикам [4].

Через 14 дней после переноса в полость матки определяли концентрацию β-ХГ в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через пять недель после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность.

Для статистического анализа использовали пакет статистических программ SPSS 22 (IBM; США). Данные с нормальным распределением представляли как среднее значение (стандартное отклонение). Статистический анализ проводили с применением χ²-теста для сравнения категориальных переменных, теста Манна-Уитни для сравнения медиан. Данные с ненормальным распределением были представлены как медиана (интерквартильный размах). При проведении корреляционного анализа учитывали критерий Пирсона.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализирована концентрация 31 химического элемента в крови 30 пациенток. Два элемента (сурьма и бериллий) не были обнаружены ни в одном образце крови, 10 элементов (титан, хром, кобальт, никель, мышьяк, ртуть, барий, золото, ванадий) обнаружены в части образцов крови, оставшиеся 19 элементов — во всех образцах. Данные по распределению химических элементов у изученных пациенток представлены в табл. 1.

Возраст пациентки находился в отрицательной корреляционной связи с уровнем кремния ($r = -0,384$; $p = 0,036$) и в положительной связи с уровнем молибдена ($r = 0,384$; $p = 0,036$). Масса тела и ИМТ пациентки не имели связи с элементным составом крови пациенток.

Таблица 1. Концентрация эссенциальных и токсических микроэлементов у пациенток

Элемент	Частота определения	Медиана	Интерквартильный размах	Минимум–максимум
Литий (Li), мкг/л	100%	18,17	1,01–34,43	10,22–29,83
Бор (B), мкг/л	100%	141,6	84,0–165,7	68,6–206,5
Натрий (Na), мг/л	100%	3213,5	3070,0–3459,0	2946,0–3567,0
Магний (Mg), мг/л	100%	20,0	18,8–21,4	13,3–25,9
Алюминий (Al), мкг/л	100%	60,145	51,55–85,03	24,19–126,45
Кремний (Si), мкг/л	100%	493,200	179,9–636,9	38,5–892,1
Калий (K), мг/л	100%	165,5	152,0–190,0	136,0–210,0
Кальций (Ca), мг/л	100%	100,550	95,2–106,0	92,3–109,5
Титан (Ti), мкг/л	93,3% (n = 28)	2,745	1,88–3,56	0–4,95
Хром (Cr), мкг/л	26,7% (n = 8)	0	0–1,41	0–0,40
Марганец (Mn), мкг/л	80,0% (n = 24)	0,76	0,63–0,93	0–1,59
Железо (Fe), мкг/л	100%	1377,5	965,0–1754,0	401,0–2568,0
Кобальт (Co), мкг/л	76,7% (n = 23)	0,197	0,113–0,339	0–0,412
Никель (Ni), мкг/л	36,7% (n = 11)	0	0–0,61	0–6,18
Медь (Cu), мкг/л	100%	1401,5	1121,0–1740,0	788,0–2427,0
Цинк (Zn), мкг/л	100%	873,0	781,0–960,0	593,0–1150,0
Мышьяк (As), мкг/л	96,7% (n = 29)	0,41	0,23–0,80	0–3,20
Селен (Se), мкг/л	100%	85,3	76,5–95,6	55,0–119,5
Молибден (Mo), мкг/л	100%	0,705	0,640–0,860	0,400–1,150
Кадмий (Cd), мкг/л	100%	0,275	0,20–0,38	0,1–2,42
Сурьма (Sb), мкг/л	0	–	–	–
Ртуть (Hg), мкг/л	96,7% (n = 29)	0,19	0,14–0,41	0–0,70
Свинец (Pb), мкг/л	100%	8,970	7,43–12,98	4,80–17,86
Барий (Ba), мкг/л	40,0% (n = 12)	0	0–0,55	0–2,28
Золото (Au), мкг/л	96,7% (n = 29)	0,034	0,019–0,072	0–0,099
Ванадий (V), мкг/л	3,3% (n = 1)	0	0–0	0–0,278
Серебро (Ag), мкг/л	100%	0,270	0,160–0,760	0,030–3,410
Бериллий (Be), мкг/л	0	–	–	–
Висмут (Bi), мкг/л	100%	2,068	0,935–2,839	0,107–3,408
Вольфрам (W), мкг/л	100%	0,034	0,028–0,045	0,0015–0,050
Галлий (Ga), мкг/л	100%	0,007	0,005–0,009	0,001–0,010

У курящих пациенток ($n = 5$) медиана уровня кальция была значимо ($p = 0,02$) ниже по сравнению с некурящими ($n = 25$): 98,2 мг/л против 102,4 мг/л.

При оценке акушерского анамнеза отмечено, что число беременностей в анамнезе пациентки имело положительную корреляционную связь с уровнем натрия ($r = 0,455$; $p = 0,012$) и хрома ($r = 0,484$; $p = 0,007$).

При оценке гинекологического анамнеза не было выявлено связи между уровнем микро- и макроэлементов и наличием гинекологических заболеваний в анамнезе (наружным генитальным эндометриозом, миомой матки малых размеров, воспалительными заболеваниями органов малого таза), наличием первичного или вторичного бесплодия, а также длительностью бесплодия.

При оценке лабораторных показателей пациенток обнаружена связь между уровнем микроэлементов, уровнем антимюллерова гормона (АМГ) и свободного тироксина (Т4св). Уровень АМГ находился в значимой отрицательной корреляционной связи с уровнем лития ($r = -0,367$; $p = 0,046$). Уровень свободного тироксина — в значимой отрицательной корреляционной связи с уровнем бора ($r = -0,402$; $p = 0,028$) и положительной корреляционной связи с уровнем железа ($r = 0,410$; $p = 0,024$) и серебра ($r = 0,432$; $p = 0,017$) (табл. 2).

При оценке особенностей протокола овариальной стимуляции отмечена связь между суммарной дозой гонадотропинов, длительностью стимуляции, уровнем алюминия, цинка, селена и бария (табл. 3).

При оценке параметров оогенеза и раннего эмбриогенеза отмечена положительная корреляционная связь между числом полученных бластоцист и уровнем кремния ($r = 0,387$; $p = 0,034$). Других статистических различий между уровнем микроэлементов и параметрами оогенеза/раннего эмбриогенеза не отмечено.

Клиническая беременность наступила в 15 случаях (50%), уровень микроэлементов не различался статистически значимо у пациенток с различными результатами ВРТ ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы увеличивается число научных исследований, демонстрирующих связь между элементарным составом организма человека и особенностями течения различных заболеваний [2, 5, 6]. В здоровом организме уровни микроэлементов находятся в пределах физиологических значений за счет гомеостатических механизмов. Однако при изменяющихся условиях внешней среды (как правило,

Таблица 2. Корреляционная связь между гормональными параметрами и элементным составом крови пациенток

	АМГ	T4 _{св}	Литий	Бор	Железо	Серебро
АМГ	1	$r = 0,130$	$r = -0,367$	$r = -0,055$	$r = 0,040$	$r = 0,253$
		$h = 0,495$	$p = 0,046$	$p = 0,773$	$p = 0,835$	$p = 0,177$
T4 _{св}	$r = 0,130$	1	$r = 0,183$	$r = -0,402$	$r = 0,410$	$r = 0,432$
	$h = 0,495$		$p = 0,334$	$p = 0,028$	$p = 0,024$	$p = 0,017$
Литий	$r = -0,367$	$r = 0,183$	1	$r = 0,104$	$r = 0,258$	$r = -0,281$
	$p = 0,046$	$p = 0,334$		$p = 0,583$	$p = 0,168$	$p = 0,133$
Бор	$r = -0,055$	$r = -0,402$	$r = 0,104$	1	$r = -0,074$	$r = -0,329$
	$p = 0,773$	$p = 0,028$	$p = 0,583$		$p = 0,698$	$p = 0,076$
Железо	$r = 0,040$	$r = 0,410$	$r = 0,258$	$r = -0,074$	1	$r = -0,59$
	$p = 0,835$	$p = 0,024$	$p = 0,168$	$p = 0,698$		$p = 0,758$
Серебро	$r = 0,253$	$r = 0,432$	$r = -0,281$	$r = -0,329$	$r = -0,59$	1
	$p = 0,177$	$p = 0,017$	$p = 0,133$	$p = 0,076$	$p = 0,758$	

к таким условиям относят экологические особенности и особенности рациона питания) могут возникать нарушения баланса микроэлементов, проявляющиеся в дефиците или, напротив, избытке определенных веществ [3]. Сложность диагностики подобных состояний обусловлена отсутствием характерной клинической картины и труднодоступностью лабораторных методов диагностики элементного состава организма человека. Продолжаются дискуссии о выборе идеальной матрицы для проведения микроэлементного анализа (кровь / моча / волосы) [1, 7]. Следует также учитывать, что роль многих микроэлементов в организме человека не изучена; так же, как не изучены процессы метаболизма микроэлементов. Элементный состав организма человека может зависеть от пола, возраста пациента, от других менее явных признаков [8]. Все эти факторы делают научные исследования в данной области крайне перспективными.

В данном исследовании оценивали элементный статус крови пациенток с бесплодием, обратившихся для проведения программ ВРТ. Критерием включения пациенток в исследование было проживание в благоприятном с точки зрения дисбаланса микроэлементов регионе России [9]. Отбор пациенток с определенными клиническими характеристиками снижает вероятность влияния известных факторов (ожирение, эндокринные заболевания, экологически неблагоприятный регион проживания) на элементный статус.

В результате проведенного исследования выявлена связь между элементным составом крови и клиническими характеристиками пациенток, но не выявлено связи между элементным составом организма пациенток и результатами ВРТ.

Возраст пациенток был негативно связан с уровнем кремния и позитивно с уровнем молибдена. Молибден — эссенциальный микроэлемент, кремний можно отнести к элементам «вероятно необходимым» для функционирования организма человека. Максимальное количество кремния содержится в соединительной ткани: стенках артерий, ткани сухожилий, коже. Предполагается изменение содержания кремния в организме человека с возрастом, однако механизмы точно не определены [10]. Роль молибдена в организме человека неоднозначна. Он является компонентом различных ферментов. Препараты молибдена традиционно используют для терапии болезни Вильсона, кроме того, описаны случаи эффективной терапии болезни Крона [11]. Проводятся доклинические исследования препаратов молибдена в

качестве противоопухолевых препаратов: показана их эффективность для подавления ангиогенеза [12]. В то же время при повышенных концентрациях этот металл обладает токсическими свойствами. Показана связь концентрации молибдена в крови с повышенным риском артериальной гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Для оценки негативного влияния молибдена на здоровье человека необходимы дальнейшие исследования.

При развитии остеопороза и остеопении изучают влияние курения на метаболизм кальция [14]. В нашем исследовании пациентки, злоупотребляющие табакокурением, имели сниженный уровень кальция по сравнению с некурящими. Кальций является важным элементом в организме человека, во время беременности и лактации потребность данного элемента значительно увеличивается. Полученные данные можно использовать при консультировании пациенток, рекомендуя отказ от курения на этапе планирования беременности.

При оценке лабораторных показателей отмечена отрицательная корреляционная связь между уровнем лития и уровнем АМГ. АМГ — критерий овариального резерва, наиболее широко используемый в рутинной практике. Препараты лития длительное время применяют для терапии психиатрических заболеваний (в основном маниакально-депрессивных состояний), и в ряде случаев возникает необходимость продолжить прием препаратов лития во время беременности. Поэтому вопрос их негативного влияния на репродуктивную и эндокринную системы является объектом повышенного внимания ученых [15]. Группа исследователей из Ирана продемонстрировали снижение экспрессии генов стероидогенеза в яичниках крыс [16]. Связь между литием и показателями овариального резерва у человека требует дальнейшего изучения.

Уровень свободного тироксина связан с уровнем железа, бора и серебра. При этом не было отмечено связи между уровнями тиреотропного гормона и микроэлементов. Отрицательная связь между бором и уровнем тиреоидных гормонов у животных отмечена разными авторами [17, 18]. Воздействие препаратов бора связано с формированием гипотиреоза у лабораторных животных. Бор регулирует активность паратгормона, что может объяснять связь между бором и уровнем микроэлементов.

При анализе протокола стимуляции яичников выявлена связь между уровнями алюминия и цинка и суммарной дозой гонадотропинов, а также связь между селеном, барием и продолжительностью стимуляции

Таблица 3. Особенности протокола стимуляции суперовуляции и элементный состав крови пациенток

	Число дней стимуляции	Суммарная доза гонадотропинов	Алюминий	Цинк	Селен	Барий
Число дней стимуляции	1	$r = 0,318$	$r = 0,209$	$r = 0,296$	$r = 0,409$	$r = 0,562$
		$p = 0,087$	$p = 0,268$	$p = 0,113$	$p = 0,025$	$p = 0,001$
Суммарная доза гонадотропинов	$r = 0,318$	1	$r = 0,588$	$r = 0,469$	$r = 0,246$	$r = 0,029$
	$p = 0,087$		$p = 0,001$	$p = 0,009$	$p = 0,190$	$p = 0,881$
Алюминий	$r = 0,209$	$r = 0,562$	1	$r = 0,354$	$r = 0,006$	$r = -0,153$
	$p = 0,268$	$p = 0,001$		$p = 0,055$	$p = 0,977$	$p = 0,420$
Цинк	$r = 0,296$	$r = 0,469$	$r = 0,354$	1	$r = 0,351$	$r = 0,175$
	$p = 0,113$	$p = 0,009$	$p = 0,055$		$p = 0,057$	$p = 0,355$
Селен	$r = 0,409$	$r = 0,246$	$r = 0,006$	$r = 0,351$	1	$r = 0,492$
	$p = 0,025$	$p = 0,190$	$p = 0,977$	$p = 0,057$		$p = 0,006$
Барий	$r = 0,562$	$r = 0,029$	$r = -0,153$	$r = 0,175$	$r = 0,492$	1
	$p = 0,001$	$p = 0,881$	$p = 0,420$	$p = 0,355$	$p = 0,006$	

яичников. В литературе нами не было найдено подобных корреляций. Число дней стимуляции в целом коррелирует с длительностью фолликулярной фазы собственного цикла, которая, в свою очередь, связана с показателями овариального резерва. Длительность собственного цикла может быть связана с повышенным уровнем селена, который представляет собой кофермент антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы. В то же время повышение уровня селена может стать компенсаторной реакцией в ответ на повышение уровня бария — тяжелого металла с известной токсичностью, а селен играет ключевую роль в детоксикации тяжелых металлов.

Была отмечена также положительная связь между суммарной дозой гонадотропинов и уровнями цинка и алюминия, при этом наблюдалась слабая положительная связь между данными элементами. Цинк — компонент как минимум 200 различных ферментов, и, возможно, часть из них играют роль в процессе синтеза стероидных гормонов и рецепторов к ним. Токсичное действие алюминия на оогенез в яичниках грызунов продемонстрировали биологи из Бразилии, они связывают негативный эффект

алюминия с прямым поражением тканей яичника и со снижением активности антиоксидантных ферментов [19].

При оценке параметров эмбриологического этапа отмечена положительная связь между уровнем кремния и числом полученных blastocysts, при этом связь между кремнием и числом ооцитов не зарегистрирована. Кремний необходим для формирования костной и соединительной ткани, однако его роль в процессах эмбриогенеза на сегодняшний день неизвестна.

ВЫВОДЫ

Проведено исследование элементного статуса пациенток с бесплодием в программах ВРТ. Большинство микроэлементов определяются в детектируемой концентрации в крови пациенток. Выявлена связь микроэлементов с возрастом пациентки, с лабораторными показателями (уровень АМГ и Т4св), с параметрами цикла овариальной стимуляции. Влияние элементного статуса пациенток на эффективность программ ВРТ требует проведения дальнейших исследования.

Литература

- Скальный А. В., Рудаков И. А. Биоэлементология — новый термин или новое научное направление? Вестник ОГУ. 2005; 2: 4–8.
- Talebi S, Ghaedi E, Sadeghi E, Mohammadi H, Hadi A, Clark CCT, et al. Trace Element Status and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2020; 197 (1): 1–14.
- Sanjeevi N, Freeland-Graves J, Beretvas SN, Sachdev PK. Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Clin Diagn Res.* 2018; 12 (5): OE01–8.
- Сыркашева А. Г., Долгушина Н. В., Макарова Н. П., Ковальская Е. В., Агаршева М. А. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с дисморфизмами ооцитов. *Акушерство и гинекология.* 2015; 7: 56–62.
- Sağlam HS, Altundağ H, Atik YT, Dündar MŞ, Adsan Ö. Trace elements levels in the serum, urine, and semen of patients with infertility. *Turkish J Med Sci.* 2015; 45 (2): 443–8.
- Zemrani B, Bines JE. Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020; 36 (2): 110–7.
- Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Yokoyama R, Kotozaki Y, Nakagawa S, et al. Association of iron levels in hair with brain structures and functions in young adults. *J trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem.* 2020; 58: 126436.
- Laue HE, Moroishi Y, Jackson BP, Palys TJ, Madan JC, Karagas MR. Nutrient-toxic element mixtures and the early postnatal gut microbiome in a United States longitudinal birth cohort. *Environ Int.* 2020; 138: 105613.
- Скальный А. В., Киселев М. Ф., редакторы. Элементный статус населения России. СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2014; 544 с.
- Вапиров В. В., Феоктистов В. М., Венскович А. А., Вапирова Н. В. К вопросу о поведении кремния в природе и его биологической роли. *Ученые записки Петрозаводского государственного университета.* 2017; 2 (163): 95–102.
- Novotny JA, Peterson CA. Molybdenum. *Adv Nutr.* 2018; 9 (3): 272–3.
- Llamas A, Chamizo-Ampudia A, Tejada-Jimenez M, Galvan A, Fernandez E. The molybdenum cofactor enzyme mARC: Moonlighting or promiscuous enzyme? *Biofactors.* 2017; 43 (4): 486–94.
- Shiue I. Higher urinary heavy metal, phthalate, and arsenic but not parabens concentrations in people with high blood pressure, U.S. NHANES, 2011–2012. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11 (6): 5989–99.

14. Breitling LP. Smoking as an effect modifier of the association of calcium intake with bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (2): 626–35.
15. Neri C, De Luca C, D'oria L, Licameli A, Nucci M, Pellegrino M, et al. Managing fertile women under lithium treatment: the challenge of a Teratology Information Service. *Minerva Ginecol.* 2018; 70 (3): 261–7.
16. Mirakhori F, Zeynali B, Tafreshi AP, Shirmohammadian A. Lithium induces follicular atresia in rat ovary through a GSK-3 β / β -catenin dependent mechanism. *Mol Reprod Dev.* 2013; 80 (4): 286–96.
17. Luca E, Fici L, Ronchi A, Marandino F, Rossi ED, Caristo ME, et al. Intake of Boron, Cadmium, and Molybdenum enhances rat thyroid cell transformation. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017; 36 (1): 73.
18. Popova EV, Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Skalnaya MG, Skalny AV. Boron — A potential goiterogen? *Med Hypotheses.* 2017; 104: 63–7.
19. da Silva Lima D, da Silva Gomes L, de Sousa Figueredo E, de Godoi MM, Silva EM, da Silva Neri HF, et al. Aluminum exposure promotes histopathological and pro-oxidant damage to the prostate and gonads of male and female adult gerbils. *Exp Mol Pathol.* 2020; 116: 104486.

References

1. Skalnyj AV, Rudakov IA. Bioelementologija — novyj termin ili novoe nauchnoe napravlenie? *Vestnik OGU.* 2005; 2: 4–8. Russian.
2. Talebi S, Ghaedi E, Sadeghi E, Mohammadi H, Hadi A, Clark CCT, et al. Trace Element Status and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2020; 197 (1): 1–14.
3. Sanjeevi N, Freeland-Graves J, Beretvas SN, Sachdev PK. Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Clin Diagn Res.* 2018; 12 (5): OE01–8.
4. Syrkasheva AG, Dolgushina NV, Makarova NP, Kovalskaya EV, Agarsheva MA. Ishody programm vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij u pacientok s dismorfizmami oocitov. *Akusherstvo i ginekologija.* 2015; 7: 56–62. Russian.
5. Sağlam HS, Altundağ H, Atik YT, Dündar MŞ, Adsan Ö. Trace elements levels in the serum, urine, and semen of patients with infertility. *Turkish J Med Sci.* 2015; 45 (2): 443–8.
6. Zemrani B, Bines JE. Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020; 36 (2): 110–7.
7. Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Yokoyama R, Kotozaki Y, Nakagawa S, et al. Association of iron levels in hair with brain structures and functions in young adults. *J trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem.* 2020; 58: 126436.
8. Laue HE, Moroishi Y, Jackson BP, Palys TJ, Madan JC, Karagas MR. Nutrient-toxic element mixtures and the early postnatal gut microbiome in a United States longitudinal birth cohort. *Environ Int.* 2020; 138: 105613.
9. Skalnyj AV, Kiselev MF, redaktory. *Jelementnyj status naselenija Rossii.* SPb.: Medkniga «JeLBI-SPb», 2014; 544 s. Russian.
10. Vapirov VV, Feoktistov VM, Venskovich AA, Vapirova NV. K voprosu o povedenii kremnija v prirode i ego biologicheskoj roli. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2017; 2 (163): 95–102. Russian.
11. Novotny JA, Peterson CA. Molybdenum. *Adv Nutr.* 2018; 9 (3): 272–3.
12. Llamas A, Chamizo-Ampudia A, Tejada-Jimenez M, Galvan A, Fernandez E. The molybdenum cofactor enzyme mARC: Moonlighting or promiscuous enzyme? *Biofactors.* 2017; 43 (4): 486–94.
13. Shiue I. Higher urinary heavy metal, phthalate, and arsenic but not parabens concentrations in people with high blood pressure, U.S. NHANES, 2011–2012. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11 (6): 5989–99.
14. Breitling LP. Smoking as an effect modifier of the association of calcium intake with bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (2): 626–35.
15. Neri C, De Luca C, D'oria L, Licameli A, Nucci M, Pellegrino M, et al. Managing fertile women under lithium treatment: the challenge of a Teratology Information Service. *Minerva Ginecol.* 2018; 70 (3): 261–7.
16. Mirakhori F, Zeynali B, Tafreshi AP, Shirmohammadian A. Lithium induces follicular atresia in rat ovary through a GSK-3 β / β -catenin dependent mechanism. *Mol Reprod Dev.* 2013; 80 (4): 286–96.
17. Luca E, Fici L, Ronchi A, Marandino F, Rossi ED, Caristo ME, et al. Intake of Boron, Cadmium, and Molybdenum enhances rat thyroid cell transformation. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017; 36 (1): 73.
18. Popova EV, Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Skalnaya MG, Skalny AV. Boron — A potential goiterogen? *Med Hypotheses.* 2017; 104: 63–7.
19. da Silva Lima D, da Silva Gomes L, de Sousa Figueredo E, de Godoi MM, Silva EM, da Silva Neri HF, et al. Aluminum exposure promotes histopathological and pro-oxidant damage to the prostate and gonads of male and female adult gerbils. *Exp Mol Pathol.* 2020; 116: 104486.