

На правах рукописи

Сугурова Альфия Тлешевна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА
ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН
ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

3.1.4. - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Ящук Альфия Галимовна

Научный консультант: доктор биологических наук, профессор
Хусаинова Рита Игоревна

Официальные оппоненты:

Кравченко Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1.

Герасимов Алексей Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте (<https://bashgmu.ru>).

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Бесплодие во всем мире затрагивает от 8 до 12% пар репродуктивного возраста, а в Российской Федерации частота бесплодных браков превышает 15% (Манухин И.Б. и др., 2019; Leijdekkers J.A. et al., 2019; Cunningham J., 2017). Классический метод ЭКО стал основой для развития целого ряда подходов, которые в настоящее время объединены общим термином – «вспомогательные репродуктивные технологии» (ВРТ) (Гарданова Ж.Р. и др., 2018).

Контролируемая стимуляция овуляции (КОС) дает возможность получить достаточное количество ооцитов, что является основой лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий. Не существует идеального прогностического теста для оценки ответа яичников или скринингового теста на овариальный ответ при КОС (Cogendez E. et al., 2022). Непредсказуемый ответ яичников на гонадотропины среди пациентов, начиная от «бедного» ответа до синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), является нерешенной проблемой в репродукции (Подзолкова Н.М. и др., 2019).

Один из возможных факторов – полиморфизм генов ФСГ (*FSHR*), ЛГ (*LHR*), ЛГ(*LH*). Многообещающим методом индивидуальной оценки овариального резерва является определение генетических маркеров. Генетическая изменчивость является разумным объяснением снижения чувствительности яичников к стимуляции и неожиданного ответа на КОС (Покотило Л.И. и др., 2019; Кравченко Е.Н. и др., 2022). Генетический профиль пациента может быть использован для выбора наиболее подходящего типа гонадотропина, прогнозирования оптимальной дозировки для каждого лекарственного средства, разработки экономически эффективного плана лечения, максимизации показателей успешности тем самым сокращение времени до наступления беременности (Ng D.Y.T. et al., 2020).

Цель работы: улучшение результатов лечения бесплодия с применением контролируемой стимуляции овуляции с учетом клинических и молекулярно-генетических предикторов овариального ответа.

Задачи исследования

1. Провести анализ эффективности вспомогательных репродуктивных технологий при бесплодии трубного генеза и/или мужского генеза.
2. Оценить частоту синдрома гиперстимуляции и «бедного» ответа яичников при процедурах ЭКО. Оценить уровень гомоцистеина в плазме крови у женщин в зависимости от генотипов по полиморфным вариантам в генах фолатного цикла.
3. Выявить ассоциацию между типом ответа яичников при контролируемой стимуляции суперовуляции и полиморфизмом генов-кандидатов.

4. Разработать программы прогнозирования ответа яичников в зависимости от носительства полиморфизма генов-кандидатов.

Научная новизна. Проведено комплексное изучение клинико-генетических предикторов овариального ответа в циклах ЭКО. Получены клинические, гормональные, морфометрические характеристики у пациенток с «бедным» ответом и гиперответом яичников при процедурах вспомогательных репродуктивных технологий. Установлены ассоциации полиморфизма генов-кандидатов, а также уровня гомоцистеина с различными вариантами ответа на стимуляцию.

Впервые на основе сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов четырех полиморфных локусов генов LHCGR, FSHR, GDF9 дана оценка исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий с учетом прогностической значимости генетических маркеров, сформирован оптимизированный индивидуальный генетический профиль пациентов в целях персонализированного лечения.

Впервые путем анализа генотипов LHCGR Asn312Ser rs2293275, FSHR Ser680Asn rs6166, GDF9 p.Glu182 rs10491279, GDF9 p.Thr149 rs254286, уровней ФСГ, ЛГ, АМГ показана возможность прогнозирования овариального ответа на стимуляцию овуляции и оценка вероятности возникновения репродуктивных расстройств в программах ВРТ.

Впервые предложены для практического здравоохранения прикладные компьютерные программы для прогнозирования ответа яичников на основе искусственной нейронной сети, позволяющие с определенной точностью получать результаты и делать прогнозы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что обоснована необходимость исследования молекулярно-генетических предикторов перед проведением процедур ВРТ с учетом клинико-лабораторного обследования. Выявлены клинико-генетические предикторы овариального ответа в программах ВРТ, на основании которых созданы программы, позволяющие прогнозировать овариальный ответ, что обеспечивает персонализированный подход к каждой пациентке. На основании проведенных исследований разработано и внедрено в практику отделения вспомогательных репродуктивных технологий программы по прогнозированию овариального ответа для улучшения тактики ведения и лечения пациентов с бесплодием.

Апробация результатов. Результаты исследования представлены на: Российской конференции с международным участием, посвященной 50-летию генетической службе в РБ (Уфа, 2021); Республиканской конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Уфа, 2021); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пациентов с орфанными заболеваниями в Республике

Башкортостан» (Уфа, 2022); Республиканской конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Уфа, 2022).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень ВАК, 1 статья в журнале, индексируемом международной реферативной базой данных Scopus, 3 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Не существует идеального прогностического теста для оценки ответа яичников на основе клинических и гормональных показателей пациентки при контролируемой стимуляции суперовуляции, что обуславливает необходимость проведения молекулярно-генетического обследования до включения ее в программу ВРТ.

2. Значимым молекулярно-генетическим предиктором «бедного» ответа яичников является генотип *СТ локуса rs 254286 гена *GDF9*, аллель G* и генотип *G*G локуса 10976 гена *F7* ассоциирован с гиперответом и бедным ответом на КОС; для предикции бесплодия: аллель A* и генотип *G*A локуса G20210A гена *F2*, генотип *G*A локуса G1691A гена *F5* с бесплодием и невынашиванием беременности; для предикции невынашивания беременности: аллель *Т и генотип *Т*Т локуса С677Т гена *MTHFR*.

3. Определена целесообразность внедрения программ для ЭВМ на основе искусственного интеллекта в прогнозировании овариального ответа при проведении контролируемой стимуляции овуляции с учетом клинико-генетических предикторов в программах ВРТ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 40 рисунками. Библиографический указатель включает 201 литературных источников, из них 28 работ отечественных и 173 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-генетическое обследование 426 женщин, проходивших программы ЭКО в ГБУЗ Республиканском медико-генетическом центре г. Уфы. Из них 146 пациенток были обследованы для поиска молекулярно-генетических маркеров к генам *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9*. 280 пациенток были обследованы для поиска ассоциаций полиморфизма генов предрасположенности к тромбофилии и фолатного цикла при невынашивании беременности и бесплодии с различным ответом на контролируемую стимуляцию овуляции при вспомогательных репродуктивных технологиях. Все участницы исследования подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Стимуляция суперовуляции проводилась по протоколу с использованием антагонистов (ант-ГнРГ) совместно с применением рФСГ.

Пациенткам проводилось генотипирование по следующим локусам генов рецептор лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина (*LHCGR*), рецептор фолликулостимулирующего гормона (*FSHR*), дифференциальный фактор роста 9 (*GDF9*). Деление на группы проводилось в зависимости от типа овариального ответа на стимуляцию суперовуляции: 27 пациенток с «бедным» ответом (согласно Болонским критериям), 30 пациенток с гиперответом и 89 пациенток с нормальным ответом на стимуляцию суперовуляции. Отбор 280 пациенток для поиска ассоциаций полиморфизма генов предрасположенности к тромбофилии и фолатного цикла проводился с учетом данных анамнеза: бесплодие; многократные потери беременности, а также осложненные роды. Пациентки поделены на 3 группы в зависимости от наличия или отсутствия у них репродуктивной дисфункции: первая группа – пациентки с установленным диагнозом бесплодие (n=83); вторая группа – пациентки с многократными потерями беременности в анамнезе (n=79), группа контроля состояла из пациенток, планирующих беременность, с отсутствием в анамнезе бесплодия, невынашивания беременности, при отсутствии наследственного тромбоза (n=118).

Всем пациенткам перед началом протокола ЭКО было проведено полное клинико-лабораторное обследование согласно приказу МЗ РФ до 2021г № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», с 31.07. 2021г № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

При поступлении пациентки в отделение ВРТ собирались данные о менструальной функции (возраст начала менструации, регулярность, продолжительность цикла, характер менструаций), половой функции (возраст начала половой жизни, количество браков, половых партнеров, применяемые методы контрацепции), репродуктивной функции

пациенток (количество беременностей, наступивших естественным путем, срочных и преждевременных родов, аборт, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся, внематочных беременностей, наличие осложненных беременностей и родов, наличие живых детей и их развитие). Собирались данные о перенесенных и имеющихся гинекологических заболеваниях, оперативных вмешательствах на половых органах (год проведенного оперативного вмешательства, характер, объем, выполненной операции, течение послеоперационного периода, результаты гистологических исследований). Тщательно собирался анамнез бесплодия, причины, продолжительность, место наблюдения, методы и эффективность проводимого лечения. Подробно выясняли информацию по проведенным ранее программам ВРТ (дата и место проведения, метод, схема протокола стимуляции функции яичников, количество фолликулов, полученных ооцитов, эмбрионов, исход программы).

Оценивали следующие параметры пациентки: общее состояние, тип телосложения, вели расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$, проводилась оценка состояния систем кровообращения, нервной, мочевыделительной, дыхательной. Оценивался гинекологический статус пациенток: осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование.

В раннюю фолликулиновую фазу (2-3 день менструального цикла) проводилось исследование уровня гормонов: ФСГ, АМГ, Е2, пролактина (ПРЛ), ЛГ, тестостерона, тиреотропного гормона (ТТГ). Концентрацию прогестерона (П) оценивали в плазме крови на 20-23й день менструального цикла, что соответствовало лютеиновой фазе. Исследование гормонов в крови осуществлялось в диагностической лаборатории ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр, методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводилось всем пациенткам на этапе предварительного обследования перед проведением программы ВРТ на 5-8 день менструального цикла с целью исключения противопоказаний для начала программы ЭКО. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате компании GE Healthcare GmbH & Co OG» Voluson E6 (Австрия) при опорожненном мочевом пузыре.

В процессе исследования оценивались размеры тела матки, его форма и положение, структура миометрия, толщина и структура эндометрия, размеры яичников, состояние фолликулярного аппарата, оценивалась степень выраженности спаечного процесса, исключалось наличие объемных образований в полости малого таза.

Анализ полиморфизма генов в генотипе пациенток производился в лаборатории ГБУЗ РМГЦ. ДНК (дезоксирибонуклеиновую кислоту) для генотипирования выделяли из образцов периферической крови. Изучение полиморфных локусов rs2293275 гена *LHCGR*, rs6166 гена *FSHR*, rs10491279, rs254286 гена *GDF9* проводилось с использованием технологии TaqMan и ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). ДНК выделена с использованием наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Проводилось типирование полиморфных локусов rs1799963 гена *F2*, rs6025 гена *F5*, rs6046

гена *F7*, rs5985 гена *F13A1*, rs1800790 гена *FGB*, rs1126643 гена *ITGA2*, rs5918 гена *ITGB3*, rs1799889 гена *PAI-1*, rs1801133, rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*. ДНК экстрагировали с использованием набора ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА.

Стимуляция яичников у пациенток ГБУЗ РМГЦ проводилась по протоколу с анГнРГ совместно с рФСГ. Протокол стимуляции суперовуляции начинался со 2-3 дня менструального цикла (ранняя фолликулиновая фаза). Доза препаратов рФСГ подбиралась индивидуально от 150 МЕ до 300 МЕ в зависимости от данных клинико-гормональных показателей (учитывались рост, вес, масса тела, количество антральных фолликулов по УЗИ, уровень гормонов АМГ, ФСГ). Динамика роста фолликулов оценивалась при проведении УЗ-мониторинга. С целью предотвращения паразитарного пика эндогенного ЛГ, при достижении диаметра фолликулов 14-15мм начиналось введение препарата анГнРг в дозе 0,25мг/сут подкожно.

С целью финального дозревания ооцитов, в качестве триггера овуляции при достижении диаметра фолликулов 17 мм и больше, вводился препарат хорионического гонадотропина человека в дозе 10 тыс ЕД/сут за 35-36 часов до планируемой трансвагинальной пункции яичников. Аспирацию ооцитов проводили под кратковременной внутривенной анестезией методом вакуумной аспирации фолликулов под трансвагинальным ультразвуковым контролем одноразовой иглой через 35-36 часов после введения препарата ХГЧ. Аспираты помещали в стерильные пробирки, содержащую гепарин (0,5мл), для предотвращения образования сгустков. Пробирку немедленно передавали эмбриологу. Содержимое каждой доставленной пробирки помещали в чашку Петри и исследовали на наличие кумулюсно-ооцитарных комплексов для оценки зрелости полученных ооцитов.

Статистическая обработка полученных данных проведена на основании общепринятых методов описательной и вариационной статистики с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica. На предварительном этапе оценивалась нормальность распределения. Межгрупповое сравнение полученных данных проводилось с учетом объема выборки и распределения данных с применением непараметрических критериев (χ^2 , критерий Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни). В рамках непараметрической статистики данные записывались как $Me [Q25-Q75]$, где Me – медиана, $Q25$, $Q75$ – квартили 25 и 75. При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий χ^2 . Для таблиц сопряженности 2×2 использован критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) по формуле: $OR = (a \times d) / (b \times c)$, где a - частота признака в выборке больных, b - частота признака в контрольной выборке, c - сумма частот остальных признаков в выборке больных, d - сумма частот остальных признаков в контрольной выборке. Поправку на множественность сравнений осуществляли, вычисляя значение FDR (false discovery rate – средняя доля ложных отклонений гипотез (среди всех отклонений), применяя методику Бенжамини-Хохберга с

помощью онлайн калькулятора False Discovery Rate Online Calculator (<https://tools.carbocation.com/FDR>). Количество пар сравнений принимали равным произведению количества оцениваемых маркеров и количества групп сравнения относительно одной контрольной группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка клинических, гормональных, морфометрических характеристик у пациенток с бедным ответом и гиперответом яичников при процедурах вспомогательных репродуктивных технологий

Обследованные пациентки находились в возрасте от 25 до 36 лет, причем возраст женщин с «бедным» ответом оказался статистически значимо выше.

В группу пациенток с бедным ответом на стимуляцию овуляции вошли пациентки в возрасте от 32 до 36 лет (Me=36 л), ростом от 151 до 170 см (Me=161 см). Вес пациенток составлял от 41,9 до 84 кг (Me=59,5 кг), ИМТ от 16 до 31 кг/м² (Me=23,25 кг/м²). Стаж бесплодия в данной группе составлял от 1 до 21 года (Me=8 лет). В результате стимуляции овуляции было получено от 1 до 4 фолликулов (Me=3,5). При лабораторном исследовании крови пациенток выявлены следующие уровни гормонов: ФСГ от 5,89 до 12,6 мМЕ/мл; ЛГ от 2,9 до 11,43 мМЕ/мл, эстрадиол от 0,3 до 226 Пг/мл; прогестерон от 2,2 до 27,4 нг/мл; АМГ от 0,42 до 3,17 пмоль/л; пролактин от 10,9 до 474 мЕд/л; общий тестостерон от 0,25 до 5,8 нмоль/л; ТТГ от 0,28 до 3,7 мЕд/л.

Возраст пациенток группы с нормальным ответом на стимуляцию овуляции варьировал от 25 до 36 лет (Me=34 г); рост составил от 149 до 176 см (Me=161 см); вес варьировал от 43 кг до 97 кг (Me=65 кг); ИМТ от 20 до 36 кг/м² (Me=27 кг/м²). Стаж бесплодия составил в данной группе от 1 до 23 лет (Me=6 лет). В результате стимуляции овуляции было получено от 5 до 15 фолликулов (Me=8,5). При лабораторном исследовании крови пациенток выявлены следующие уровни гормонов: ФСГ от 0,1 до 15,38 мМЕ/мл; ЛГ от 0,6 до 43,7 мМЕ/мл, эстрадиол от 0,24 до 362 Пг/мл; прогестерон от 0,3 до 68,13 нг/мл; АМГ от 0,33 до 30 пмоль/л; пролактин от 3,6 до 477,5 мЕд/л; общий тестостерон от 0,15 до 3,1 нмоль/л; ТТГ от 0,6 до 3,8 мЕд/л.

В группу пациенток с гиперответом вошли женщины в возрасте от 30 до 36 лет (Me=35 л); ростом от 153 до 165 см (Me=156,5 см). Вес обследованных пациенток составлял от 43 до 80 кг (Me=63,5 кг), ИМТ от 16,5 до 31,6 кг/м² (Me=28 кг/м²). В данной группе стаж бесплодия составил от 1 до 13 лет (Me=5 лет). При стимуляции овуляции было получено от 16 до 25 фолликулов (Me=19). При лабораторном исследовании крови пациенток выявлены следующие уровни гормонов: ФСГ от 2,8 до 9,9 мМЕ/мл; ЛГ от 2,0 до 20,3 мМЕ/мл, эстрадиол от 0,24 до 228 Пг/мл; прогестерон от 0,29 до 46,57 нг/мл; АМГ от 2,12 до 20 пмоль/л; пролактин от 8,9 до 479,0 мЕд/л; общий тестостерон от 0,34 до 9,96 нмоль/л; ТТГ от 0,47 до 2,8 мЕд/л.

Характеристика менструальной функции пациенток

У всех обследованных пациенток отмечался регулярный менструальный цикл. Статистически значимых отличий между исследованными группами по возрасту менархе ($N=0,5$; $p=0,56$), длительности менструации ($N=0,85$; $p=0,65$), длительности менструального цикла ($N=0,29$; $p=0,86$) выявлено не было (Таблица 1).

Таблица 1 – Менструальная функция у женщин исследуемых групп

Овариальный ответ	Возраст менархе			Длительность менструации			Длительность менструального цикла		
	min	max	Me/ [Q25-Q75]	Min	max	Me [Q25-Q75]	min	max	Me [Q25-Q75]
Бедный ответ	11	18	13[12-14,5]	3	7	5[4-6]	24	34	30[28-31]
Нормальный ответ	11	16	13[12,5-14]	3	7	5[4-6]	26	34	30[29-31]
Гиперответ	11	19	13[12-14]	3	7	5[5-6]	26	34	30[29-31]
Н, р	$N=0,5$; $p=0,56$			$N=0,85$; $p=0,65$			$N=0,29$; $p=0,86$		

Анамнез перенесенных гинекологических заболеваний пациенток

У женщин с «бедным» ответом на стимуляцию овуляции выявлено 32 случая гинекологических заболеваний, среди которых патология шейки матки – 1 (3%), опухоли яичников – 1 (3%), воспалительные заболевания органов малого таза – 5 (15%), хронический эндометрит – 10 (31%), миома матки – 5 (15%), гиперпластические процессы эндометрия – 5 случаев (15%), внематочная беременность в анамнезе в 6 (18%) случаев (Рисунок 2). Пациенткам данной группы проведено 12 оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы: тубэктомия – 10 (83%), миомэктомия и цистэктомия по 1 (8,5%) операции соответственно.

В группе женщин с нормальным ответом на стимуляцию овуляции выявлено 122 гинекологических заболевания, среди которых патология шейки матки – 14 (11%), воспалительные заболевания органов малого таза – 27 (21%), хронический эндометрит – 25 (19%), миома матки – 6 (4%), гиперпластические процессы эндометрия – 28 (21%), опухоли яичников – 9 (7%). Женщинам данной группы было проведено 48 оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы: тубэктомии – 35 (73%), цистэктомии – 9 (19%), миомэктомии – 4 (8%).

У пациенток группы гиперответа на стимуляцию овуляции выявлено 42 случая гинекологических заболеваний, среди которых: патология шейки матки – 6 (14%), воспалительные заболевания органов малого таза – 7 (17%), хронический эндометрит – 8 (19%), миома матки – 2 (5%), гиперпластические процессы эндометрия – 8 (19%), опухоли

яичников – 3 (7%), внематочная беременность в анамнезе – 8 (19%). Женщинам данной группы проведено 16 оперативных вмешательств на органах малого таза, среди которых: тубэктомия 12 (75%), цистэктомия – 3 (19%), каутеризация яичников – 1 (6%).

Клинические и генетические предикторы овариального ответа при проведении контролируемой стимуляции овуляции

При сравнении уровней половых гормонов пациенток трех групп выявлены статистически значимые различия по уровню ФСГ (Рисунок 2), отмечено снижение уровня данного гормона в группах с нормальным ответом на стимуляцию овуляции и гиперответом яичников по сравнению с его уровнем в группе с бедным ответом на стимуляцию овуляции.

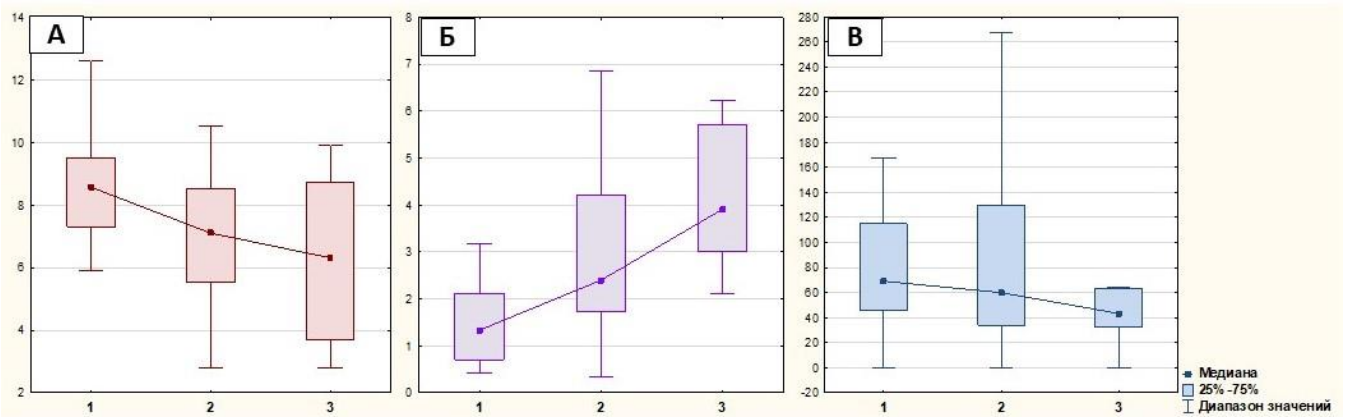


Рисунок 2 - Уровни ФСГ (А), АМГ (Б), Е2 (В) в группах обследованных пациенток, где 1 – группа с бедным ответом, 2 – группа с нормальным ответом, 3 – группа с гиперответом на стимуляцию овуляции.

Также выявлены статистически значимые отличия по уровню АМГ, в группе с гиперответом уровень АМГ статистически значимо превышал уровень данного гормона в группе с нормальным ответом на стимуляцию овуляции. В группе с бедным ответом на стимуляцию овуляции уровень АМГ оказался статистически значимо ниже по сравнению как с группой с нормальным ответом на стимуляцию овуляции, так и с группой гиперстимуляции (см. Рисунок 2).

Уровень эстрадиола в группе с гиперответом оказался статистически значимо ниже, чем в группах с нормальным и бедным ответом на стимуляцию овуляции, при этом значимых отличий по уровню данного гормона между группами с нормальным и бедным ответом на стимуляцию овуляции выявлено не было (см. Рисунок 2).

При оценке уровня таких гормонов как ЛГ и прогестерон, статистически значимых отличий между группами выявлено не было.

Анализ клинических характеристик пациенток со средней и тяжёлой степенью СГЯ выявил ряд общих закономерностей. Пациентки, у которых СГЯ протекал в тяжёлой форме, имели избыток массы тела в 3 случаях, в 2 случаях у женщин было ожирение 1-й

степени (индекс массы тела составил 31 кг/м²). Все пациентки находились под наблюдением с диагнозом СПКЯ, имели стаж бесплодия от 4 до 8 лет.

По данным лабораторного исследования перед началом протокола стимуляции отмечено повышение содержания ЛГ по сравнению с ФСГ, уровень ФСГ колебался в пределах 4,15 - 7,02 мМЕ/мл, ЛГ - 4-11,3 мМЕ/мл, эстрадиола - 35–59 пг/мл, АМГ - 4–21,4 нг/мл. У этих женщин был использован протокол с антагонистами ГнРГ.

Контролируемую овариальную стимуляцию проводили рекомбинантным ФСГ: среднесуточная доза 125-175 МЕ, среднекурсовая доза 900–1500 МЕ. Триггером овуляции в 3 случаях был агонист ГнРГ (трипторелин 0,2 мг/мл), в двух остальных случаях гонадотропин хорионический 10 000 МЕ.

В одном случае было получено 50 ооцитов, отменён перенос эмбрионов, проведена витрификация 1 эмбриона на 5-е сутки, остальные эмбрионы не подлежали заморозке ввиду низкого качества. Данная пациентка была госпитализирована в стационар с диагнозом СГЯ средней степени тяжести (геморрагический асцит и серозный перитонит). По выходе из этого состояния был проведён криоперенос, получена беременность, подтверждённая ультразвуковым исследованием.

4 пациентки были госпитализированы в отделение реанимации с диагнозом СГЯ тяжёлой степени, из них 2 пациенткам был проведён перенос эмбрионов, диагностированы беременности. В 1 случае беременность замерла на сроке 9 нед, в 1 случае проведено прерывание многоплодной беременности (двойня) по медицинским показаниям. Данные были зарегистрированы в 2007 г. В 2 других случаях перенос эмбрионов не проводили, пациентки были выписаны из отделения реанимации в удовлетворительном состоянии. Остальные 48 пациенток находились под наблюдением с СГЯ средней степени тяжести в отделении гинекологии. Всем был назначен протокол с антагонистом ГнРГ и заменой триггера овуляции на агонист ГнРГ (трипторелин 0,2мг/мл), получено от 15 до 31 ооцита.

Во всех случаях был отменён перенос эмбрионов, проведена витрификация полученных эмбрионов. 9 пациенток имели индекс массы тела до 25 кг/м², у 5 женщин выявлен избыток массы тела (индекс массы тела 25–29кг/м²), остальные имели индекс массы тела более 30 кг/м². Уровни гормонов на момент взятия в протокол ЭКО: ФСГ колебался от 2,8 до 11,9 мМЕ/мл, ЛГ - в пределах 1,28-12,2 мМЕ/мл, АМГ - 10,67–19,1нг/мл. В дальнейшем применяли протоколы криопереноса, роды произошли у 15 (31,2%) пациенток здоровыми доношенными детьми. СГЯ критической степени не было.

Проведено исследование полиморфных вариантов rs2293275 гена рецептора ЛГ/хориогонадотропина (*LHCGR*), rs6166 гена рецептора ФСГ (*FSHR*), rs10491279 и rs254286 гена дифференциального фактора роста 9 (*GDF9*), а также поиск ассоциаций с различным ответом на стимуляцию овуляции. При исследовании уровня ЛГ у пациенток с различными генотипами локуса Asn312Ser rs2293275 гена *LHCGR* (рисунок 3) отмечено увеличение уровня ЛГ у женщин с генотипами *AG и *GG, различия имеют характер тенденции ($\chi^2=2,376812$; $p=0,19$).

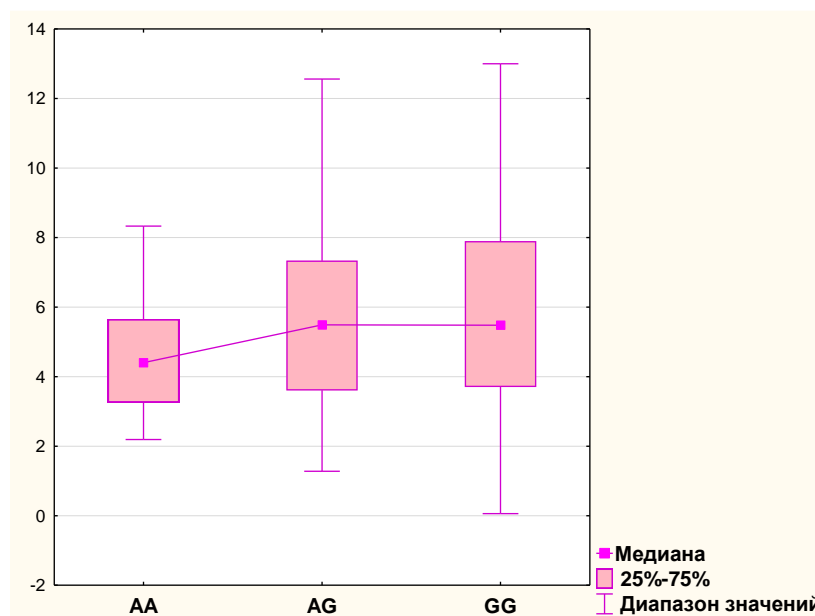


Рисунок 3 - Уровень лютеинизирующего гормона в группах женщин с различными генотипами локуса Asn312Ser rs2293275 гена *LHCGR*.

Выявлены статистически значимые различия по частоте гетерозиготного генотипа *СТ между группами с бедным и нормальным ответом на стимуляцию. Генотип *СТ оказался фактором риска бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции ($\chi^2=4,00$; $p=0,02$; $p\text{-FDR}=0,04$; отношение шансов 3,4; 95% доверительный интервал 1,13–10,27).

Проведен поиск ассоциаций уровня гормонов с генотипами изученных локусов генов *LHCGR*, *FSHR* и *GDF9*. При исследовании уровня гормонов у пациенток с различными генотипами локуса rs254286 гена *GDF9* с применением критерия Краскела-Уоллиса и медианного теста не было выявлено статистически значимых различий, однако отмечена динамика увеличения уровня АМГ у женщин с генотипами *ТТ локуса rs254286 гена *GDF9*, различия носят характер тенденции ($\chi^2=5,57$; $df=2$; $p=0,0617$; Рисунок 4). Линейное изменение уровня АМГ может свидетельствовать об участии данного локуса в регуляции уровней данного гормона. Анализ уровней гормонов в зависимости от генотипов других локусов не выявил линейных закономерностей.

Таким образом, выявлены случаи СГЯ с тяжёлым и среднетяжёлым течением, что требует проведения мероприятий по профилактике осложнений применения ВРТ. Обнаружено статистически значимое увеличение уровня АМГ (12,7нг/мл) у женщин с СГЯ и снижение содержания ФСГ (6,05мМЕ/мл) по сравнению с пациентками с бедным ответом яичников на стимуляцию в циклах ЭКО.

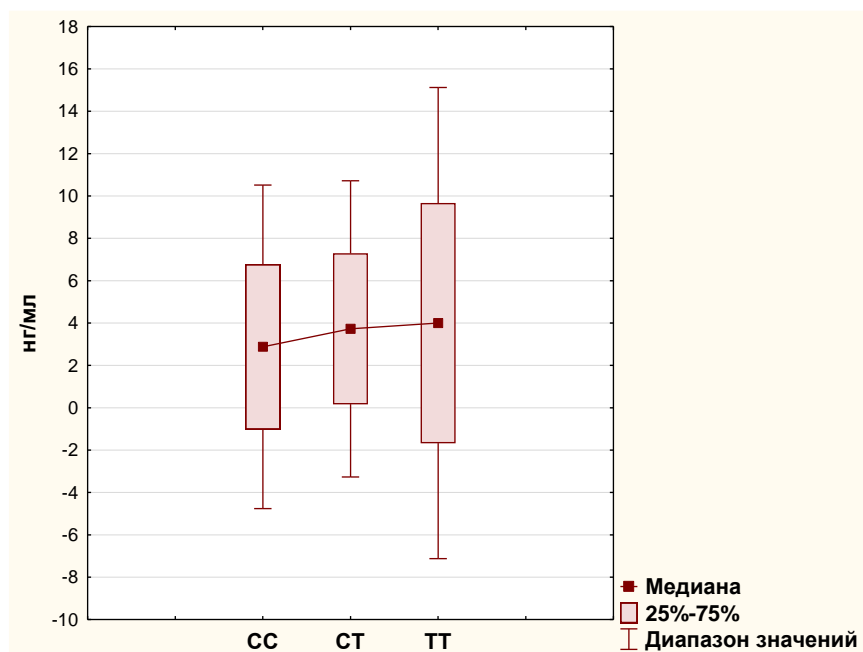


Рисунок 4 - Уровень антимюллерова гормона в группах женщин с различными генотипами локуса rs10491279 гена *GDF9*.

Генотип *СТ полиморфного локуса rs254286 гена *GDF9* – маркер бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции, что требует назначения большей стартовой дозы гонадотропинов. У женщин с бедным ответом на стимуляцию овуляции с генотипом *СТ локуса rs254286 гена *GDF9* выявлен статистически значимый низкий уровень АМГ (2,9 нг/мл) по сравнению с таковым у пациенток с нормальным ответом на стимуляцию овуляции.

Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов гемостаза (*F2*, *F5*, *F7*, *F13A1*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*) с бесплодием и различным ответом на стимуляцию овуляции

Проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *F7* (rs6046), *F13A1* (rs5985), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *SERPINE1* (PAI-1,rs1799889) у пациенток с бесплодием, проходивших лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий в ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр в период с 2018 по 2021 гг., а также проведен поиск ассоциаций исследованных локусов с различным ответом на стимуляцию овуляции. Главными условиями отбора пациенток для анализа являлись бесплодие, потери беременностей; преждевременные роды; наличие рецидивирующих выкидышей, а также осложненные роды (преждевременные роды, отслойка плаценты, преэклампсия). На основании данных акушерского анамнеза обследованные пациентки были дифференцированы на три группы в зависимости от наличия репродуктивного нарушения: первая группа – женщины с бесплодием (83); вторая группа – женщины с привычным невынашиванием беременности (79). В группу контроля входили женщины с

несколькими срочными родами, без наследственной тенденции к образованию тромбов (118).

В результате анализа выявлена ассоциация аллеля *A** и генотипа **G*A* локуса *G20210A* гена *F2* с бесплодием ($\chi^2=6,3$ $p=0,01$, $p\text{-FDR}=0,02$; $OR=7,3$ (95% ДИ= 1,5-37,7)).

Также выявлена тенденция к ассоциации аллеля **A* ($p=0,07$) и ассоциация генотипа **G*A* локуса *G1691A* гена *F5* с бесплодием ($\chi^2=3,5$; $p=0,03$; $p\text{-FDR}=0,045$; $OR=2,1$ (95% ДИ=1,13-3,87)) и невынашиванием беременности ($\chi^2=2,75$; $p=0,045$; $p\text{-FDR}=0,045$; $OR=2,1$ (95% ДИ=1,06-4,1)). Возможно, при увеличении выборок в группах исследования и контроля различия окажутся более значимыми (Таблица 2).

Таблица 2 – Ассоциации изученных локусов генов-кандидатов с бесплодием и невынашиванием беременности.

Признак	Локус, (ген)	Маркер	χ^2 , p , (OR (95% ДИ))
Бесплодие	<i>G20210A (F2)</i>	<i>*G*A</i>	$\chi^2=6,3$ $p=0,01$, $p\text{-FDR}=0,02$; $OR=7,3$ (95% ДИ= 1,5-37,7)
	<i>G1691A (F5)</i>	<i>*G*A</i>	$\chi^2=3,5$; $p=0,03$; $p\text{-FDR}=0,045$; $OR=2,1$ (95% ДИ=1,13-3,87)
Невынашивание беременности	<i>G1691A (F5)</i>	<i>*G*A</i>	$\chi^2=2,75$; $p=0,045$; $p\text{-FDR}=0,045$; $OR=2,1$ (95% ДИ=1,06-4,1)

Была выявлена ассоциация аллеля **G* и генотипа **G*G* *rs6046* гена *F7* с бедным ответом на стимуляцию овуляции ($\chi^2 = 7,967$; $p = 0,002$; $OR = 1,9$ (95% ДИ 1,2-2,1)), а также с гиперответом яичников ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,02$; $OR = 5,0$ (95% ДИ 1,2-20,7)) (Таблица 3).

Таблица 3 – Ассоциации изученных локусов генов-кандидатов с различным ответом на стимуляцию овуляции

Признак	Локус, (ген)	Маркер	χ^2 , p , (OR (95% ДИ))
Бедный ответ на стимуляцию овуляции	<i>rs6046 (F7)</i>	<i>*G*G</i>	$\chi^2 = 7,967$; $p = 0,002$; $OR = 1,9$ (95% ДИ 1,2-2,1)
Гиперответ на стимуляцию овуляции	<i>rs6046 (F7)</i>	<i>*G*G</i>	$\chi^2 = 4,11$; $p = 0,02$; $OR = 5,0$ (95% ДИ 1,2-20,7)

Была исследована взаимосвязь полиморфизма генов тромбофилии и бесплодия у женщин, проходивших программу ЭКО. Полученные результаты показали, что имеется связь генов *F2* (*rs1799963*), *F5* (*rs6025*) с бесплодием и гена *F7* (*rs6046*) с «бедным» и гиперответом яичников на стимуляцию овуляции, что подтверждает взаимосвязь между наследственной предрасположенностью к тромбофилии и репродуктивными расстройствами.

Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) с бесплодием и различным ответом на стимуляцию овуляции

В группах женщин с бесплодием и различным ответом на стимуляцию овуляции статистически значимых отличий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* не выявлено.

При исследовании уровня гомоцистеина в группах женщин с бесплодием и различным ответом на стимуляцию овуляции статистически значимых отличий по уровню гомоцистеина не выявлено, однако в группе пациенток с «бедным ответом» яичников отмечается высокий уровень гомоцистеина, в отличие от показателей уровня гомоцистеина в группах с нормальным и гиперответом (Рисунок 5).

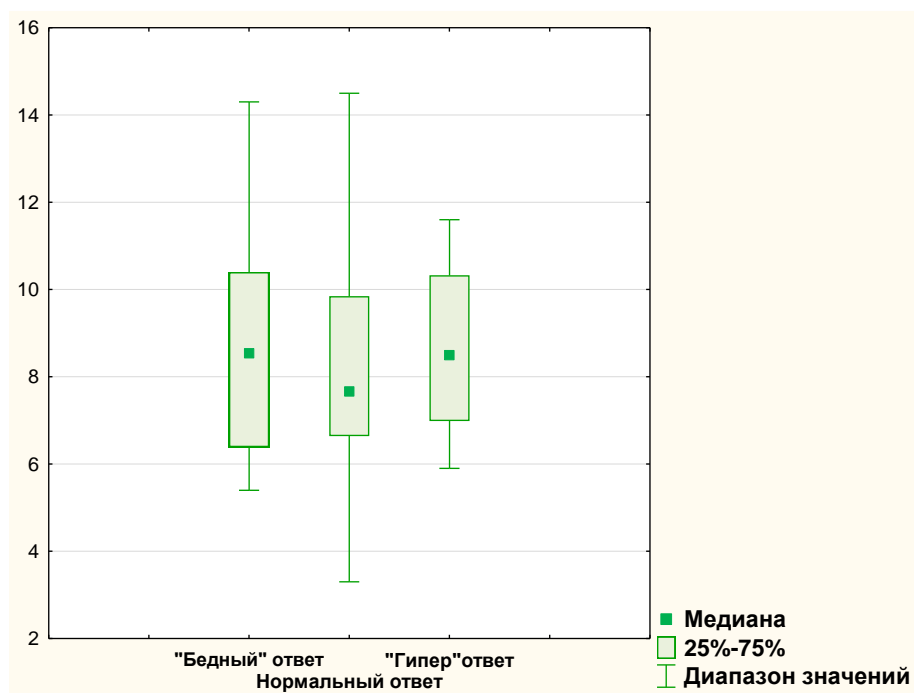


Рисунок 5 – Уровень гомоцистеина в группах женщин с бесплодием и различным ответом яичников.

Проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* между пациентками с бесплодием, связанным с мужским и трубным факторами, а также другими причинами бесплодия. Также осуществлен поиск ассоциаций исследованных локусов с бесплодием различного генеза. Статистически значимых различий между группами не выявлено, однако, отмечается тенденция к ассоциации аллеля *Т rs1801133 гена *MTHFR* ($\chi^2 = 1,68$; $p = 0,09$).

Проведен сравнительный анализ уровня гомоцистеина у женщин в исследуемых группах. Статистически значимых различий между группами по данному признаку выявлено не было ($U=1130,5$; $Z=0,943$; $p=0,345$).

Проведён поиск ассоциаций исследованных локусов с гипергомоцистеинемией. Была выявлена ассоциация аллеля *Т rs1801133 гена *MTHFR* с повышенным уровнем

гомоцистеина ($\chi^2 = 3,81$; $p = 0,025$; $p\text{-FDR}=0,04$; ($OR = 2,696$; 95% ДИ 1,09-6,65)) (Таблица 4). Выявлена ассоциация аллеля *G rs1805087 гена *MTR* с повышением уровня гомоцистеина ($\chi^2 = 4,07$; $p = 0,02$; ($OR = 2,76$; 95% ДИ 1,12 - 6,81)). Генотип А/А данного локуса оказался протективным в отношении гипергомоцистеинемии ($\chi^2 = 2,798$; $p = 0,047$; ($OR = 0,259$; 95 % ДИ 0,064-1,048)), однако после введения поправки на множественность сравнений связь приобрела характер тенденции ($p\text{-FDR}=0,08$).

Анализ эффективности проведенных процедур

Проведен анализ частоты наступления беременности и родов у пациентов, включенных в исследование и не участвующих в исследовании (Таблица 4, Рисунок 6, 7).

Таблица 4 – Эффективность ВРТ у обследованных женщин

Овариальный ответ	ЭКО без ИКСИ (трубный фактор)	Беременность после ЭКО	Родов после ЭКО	ЭКО с ИКСИ (мужской фактор)	Беременность после ИКСИ	Родов после ИКСИ
Женщины, включенные в исследование	82	29 (35,4%)	23 (79,3%)	64	22 (34,3%)	21 (95,5%)
Женщины, не включенные в исследование	421	142 (33,7%)	107 (75,8%)	156	51 (32,6%)	48 (94,2%)

При изучении эффективности ЭКО у женщин, обследованных в ходе исследования и сравнении полученных результатов с данными пациенток, не вошедших в исследование, было выявлено, что частота наступления беременности у исследованных женщин с бесплодием трубного генеза составила 29 (35,4%), родами завершились 23 (79,3%) беременностей. Данные показатели превышали частоту наступления беременностей и частоту родов после ЭКО у женщин, не вошедших в исследование.

При изучении эффективности ЭКО с ИКСИ у женщин, обследованных в течение исследования и сравнении полученных результатов с данными пациенток, не вошедших в исследование, было выявлено: частота наступления беременности у пациенток с бесплодием мужского генеза исследованных женщин составила 22 (34,3%), родами завершились 21 (95,5%) беременностей. Данные показатели превышали частоту наступления беременностей и частоту родов после ЭКО с ИКСИ у женщин, не вошедших в исследование.

Статистической значимости различий между группами выявлено не было ($p=0,1$).

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что у женщин, обследованных на генетические маркеры, частота наступления беременности и родов выше, чем у необследованных пациентов, что подтверждает важность проведения исследования перед планированием ВРТ.

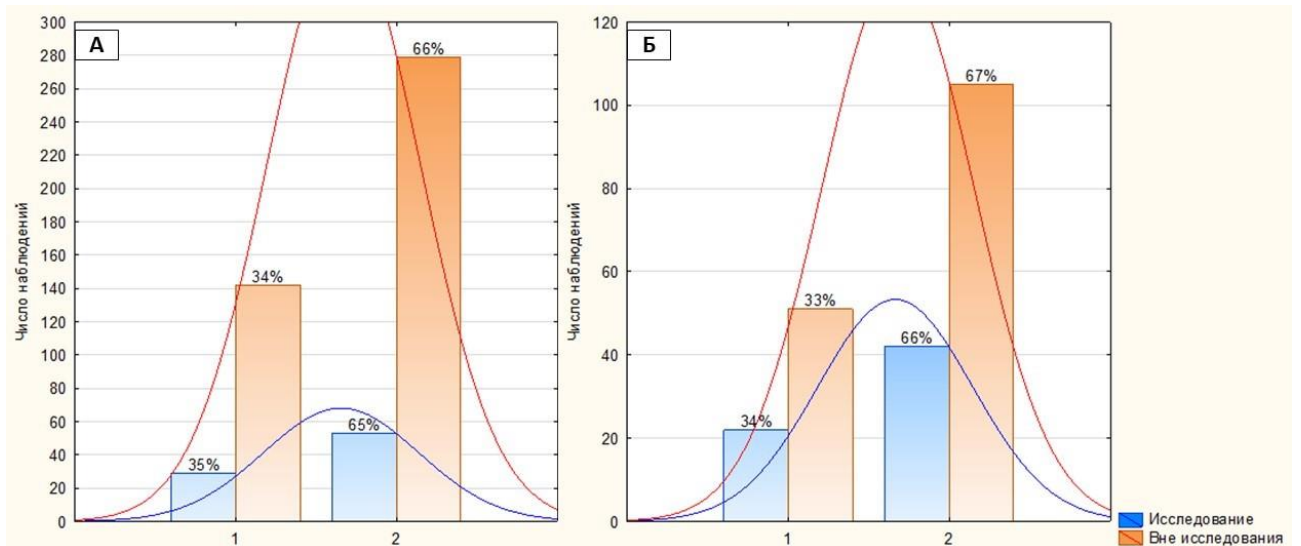


Рисунок 6 – Количество беременностей после ЭКО (А) и после ЭКО с ИКСИ (Б) у женщин, где 1- беременность; 2 – отсутствие беременности.

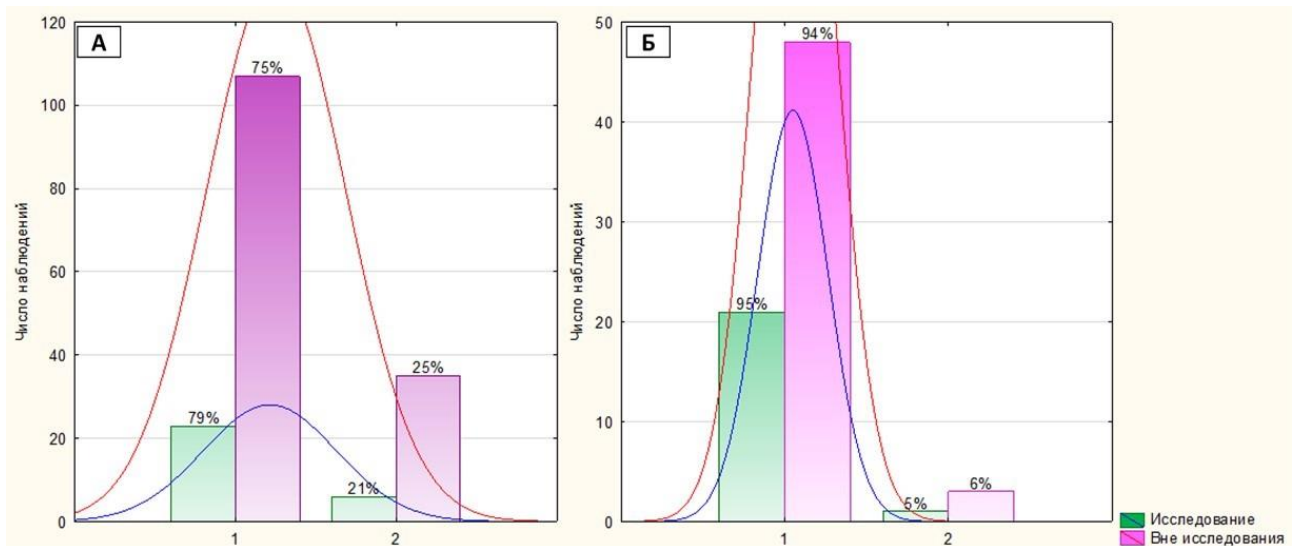


Рисунок 7 – Количество родов после ЭКО (А) и после ЭКО с ИКСИ (Б) у женщин, где 1 – роды; 2 – неудачный исход беременности.

Разработка математических моделей прогнозирования ответа яичников на основе искусственной нейронной сети

На основе искусственного интеллекта разработаны три программы, которые позволяют прогнозировать овариальный ответ у пациенток в программах ВРТ, а также проводить прогнозы вероятности возникновения репродуктивных расстройств. Так, программа «Ovarian response prediction – Прогнозирование ответа яичников на контролируемую овариальную стимуляцию на основе полиморфных вариантов генов *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9*» разработана в целях оптимизации протоколов лечения в программах вспомогательных репродуктивных технологий с учетом клинко-генетических предикторов и позволяет определить вероятностный ответ яичников на основе

сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов четырех полиморфных локусов генов *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9* (Рисунок 8).

Клинический случай

Ввод данных о пациенте

ID пациента (Ф.И.О.)	Место проживания	Дата рождения	Рост, см	Вес, кг	ИМТ
55 (Галина А.М.)	Архангельский р-н, с. Иваново	09.03.1979	154	56	25

Клинический диагноз
Бесплодие П сочетанного генеза (маточного + эндокринного)

Дата вступления в протокол: 19.11.2019
Дата окончания программы ЭКО (перенос эмбриона): 19.01.2020
Стаж бесплодия: 3

ЭКО по ОМС ЭКО за счет личных средств ЭКО МВД (РБ/РТ)

Анализы гр. 1

ЛГ	ФСГ	E2	ТГГ	Т4 св.	АМГ	Прогестерон	Общий тестостерон	Пролактин	17-ОН-прогестерон	Вит. D	Гомоцистеин
11,37	5,53	99	1,2	14,5	0,83	4,7	2,1	0,9	7,6	55	5,1

Анализы гр. 2

LHCGRAsn312Serrrs2293275	FSHRSer680Asnr6166	GDF9p.Glu182=rs10491279	GDF9p.Thr149=rs254286
<input type="radio"/> AA <input checked="" type="radio"/> GA <input type="radio"/> GG	<input type="radio"/> AA <input checked="" type="radio"/> GA <input type="radio"/> GG	<input type="radio"/> AA <input checked="" type="radio"/> GA <input type="radio"/> GG	<input type="radio"/> CC <input checked="" type="radio"/> CT <input type="radio"/> TT

Протокол с антагонистами ГнРГ
 Протокол с агонистами ГнРГ
 Короткий Длинный Супердлинный

Препараты для стимуляции яичников
Перговерис 1800/900МЕ

Пункт. фолликулов	Получено ооцитов	Количество полученных blastocist	ХГЧ после ЭКО	Подтверждение беременности по УЗИ
1	1	1	0,5	Нет

Сохранить Анализ Графический анализ Печать Выход

Прогнозирование ответа яичников на основе анализа полиморфных локусов генов (заключение)
Прогнозируется бедный ответ яичников на стимуляцию овуляции

Рисунок 8 – Интерфейс программы Ovarian response prediction – Прогнозирование ответа яичников на контролируруемую овариальную стимуляцию на основе полиморфных вариантов генов *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9*.

Программа Genetic neural network predictor of ovarian response (G4) позволяет прогнозировать овариальный ответ на основе искусственного интеллекта путем анализа имеющегося массива статистических данных по четырем полиморфным локусам генов *LHCGR* Asn312Ser rs2293275, *FSHR* Ser680Asn rs6166, *GDF9* p.Glu182= rs10491279, *GDF9* p.Thr149= rs254286 (Рисунок 9), кроме того, программа Genetic neural network predictor of ovarian response (G12), позволяет прогнозировать вероятность возникновения репродуктивных расстройств на основе искусственного интеллекта путем анализа имеющегося массива статистических данных по двенадцати генам тромбофилии и фолатного цикла (Рисунок 10).

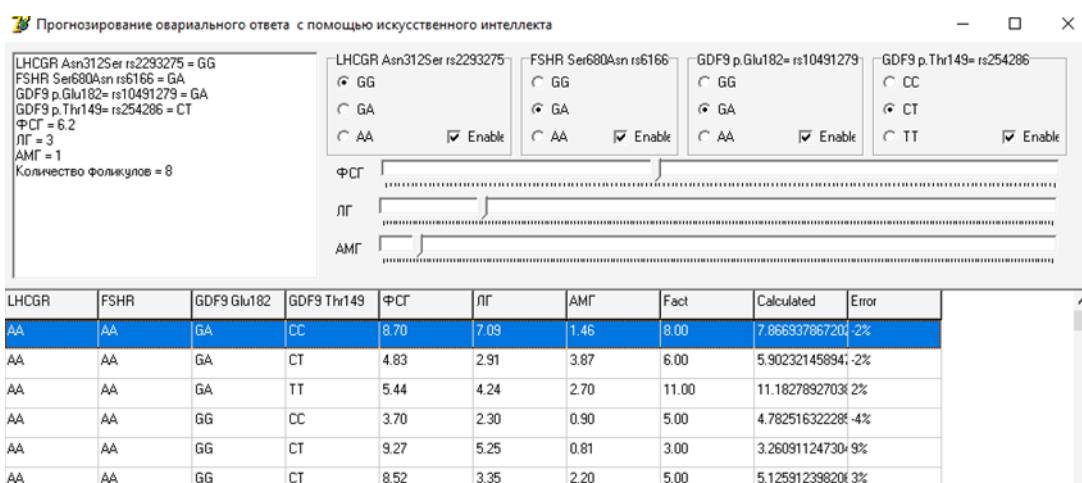


Рисунок 9 – Интерфейс программы Genetic neural network predictor of ovarian response (G4) по четырем полиморфным локусам генов *LHCGR Asn312Ser rs2293275*, *FSHR Ser680Asn rs6166*, *GDF9 p.Glu182= rs10491279*, *GDF9 p.Thr149= rs254286*.

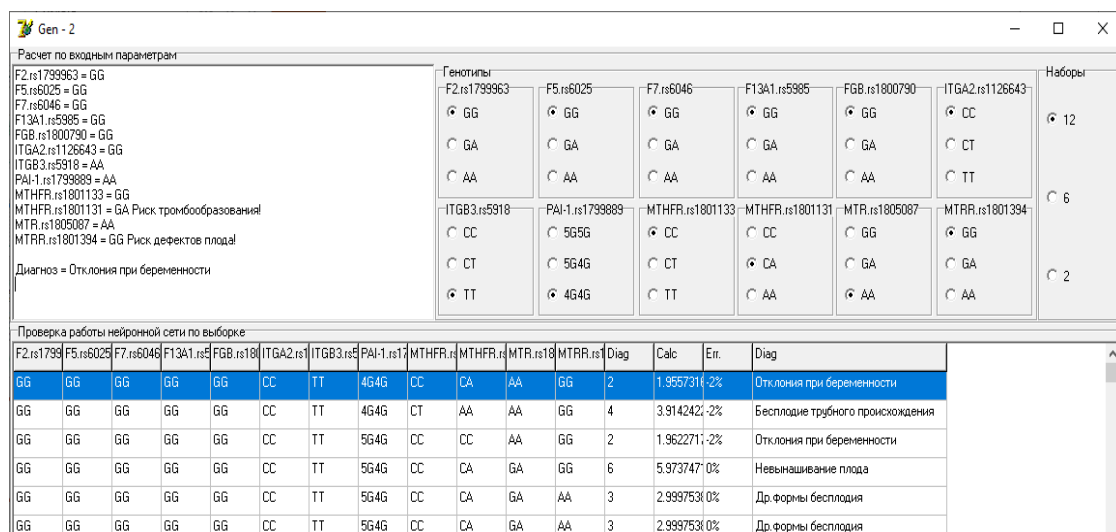


Рисунок 10 – Интерфейс программы Genetic neural network predictor of ovarian response (G12) по двенадцати генам тромбофилии и фолатного цикла.

ВЫВОДЫ

1. Наибольшая эффективность ВРТ отмечается при трубном (40%) и эндокринном факторах (30,9%), самые низкие показатели беременности наблюдались при бесплодии маточного генеза (9,6%) и эндометриозе (9,2%).

2. Частота синдрома гиперстимуляции яичников составила 2,3%, случаи, потребовавшие госпитализации, составили 0,8%; частота «бедного» ответа при овариальной стимуляции в программах ЭКО за период с 2018г по 2021года составила 18,4%.

3. Отмечено снижение уровня гормона ФСТ в группах с нормальным ответом на стимуляцию овуляции и гиперответом яичников. В группе пациенток с гиперответом

яичников уровень гормона АМГ выше, чем в группах с бедным и нормальным ответом на стимуляцию овуляции. Выявлена ассоциация «бедного» ответа яичников с высоким уровнем гомоцистеина, выявлена ассоциация аллеля *Т rs1801133 гена *MTHFR*, аллеля *G rs1805087 гена *MTR* с повышением уровня гомоцистеина.

4. Установлено, что генотип *СТ локуса rs254286 гена *GDF9* является молекулярно-генетическим предиктором бедного ответа яичников на контролируемую стимуляцию овуляции, риск повышается в 3,4 раза; аллель G* и генотип *G*G локуса 10976 гена *F7* ассоциирован с гиперответом и бедным ответом на КОС. Выявлена взаимосвязь аллеля А* и генотипа *G*А локуса G20210А гена *F2* с бесплодием и ассоциация генотипа *G*А локуса G1691А гена *F5* с бесплодием и невынашиванием беременности, аллеля *Т и генотипа *Т*Т локуса С677Т гена *MTHFR* - с невынашиванием беременности.

5. Прогнозирование овариального ответа с использованием технологии искусственной нейронной сети с помощью программного обеспечения на основе выявленных клиничко-генетических предикторов позволит улучшить результаты лечения бесплодия в программах ВРТ на основе индивидуального контроля стимуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе подготовки к проведению программы ЭКО пациенткам рекомендовано проводить клиничко-лабораторное обследование с обязательной оценкой уровня АМГ, эстрадиола, ФСГ, а также молекулярно-генетическое исследование, с оценкой носительства генотипа *СТ локуса p.Thr149Thr rs254286 гена *GDF9*, *G*А локуса G20210А гена *F2*, *G*А локуса G1691А гена *F5*, *Т*Т локуса С677Т гена *MTHFR* что позволит индивидуализировать и повысить эффективность циклов ЭКО.

2. При носительстве *СТ полиморфного локуса rs 254286 гена *GDF9*, который является фактором риска бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции пациенткам следует подбирать стартовые дозировки препаратов гонадотропинов выше обычной.

3. При подготовке к ЭКО необходимо оценить уровень гомоцистеина, при повышении уровня гомоцистеина в крови 8,1 мкмоль/л и выше проводить коррекцию с применением фолатов.

4. С целью прогнозирования ответа яичников на гормональную стимуляцию целесообразно использовать программы Ovarian response prediction, Genetic neural Network predictor of ovarian response (G4) и Genetic neural network predictor of ovarian response (G12), разработанные на основе логического программирования и технологии искусственных нейронных сетей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вспомогательные репродуктивные технологии в республике Башкортостан / А.Т. Сугурова, А.Г. Ящук, Хусаинова Р.И., Р.У. Узянбаева // Студенческая научно-

исследовательская лаборатория: итоги и перспективы: сборник IV Международной научной конференции, посвященной 85-летию КГМУ. – Курск, 2019. – С. 137.

2. Сугурова, А.Т. Клинико-генетические аспекты проблемы овариального ответа при применении вспомогательных репродуктивных технологий / А.Т. Сугурова, А.Г. Ящук, Р.И. Хусаинова // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 48-55. DOI: 10.17116/rosakush20202006148

3. Роль генетических маркеров в прогнозировании овариального ответа при контролируемой стимуляции суперовуляции / А.Т. Сугурова, А.Г. Ящук, И.Р. Миннихметов, Р.И. Хусаинова // **Мать и Дитя: материалы XXII Всероссийского научно-образовательного форума**. – М., 2021. – С. 107.

4. Опыт применения вспомогательных репродуктивных технологий в Республике Башкортостан / А.Т. Сугурова, И.Р. Миннихметов, М.В. Забелин [и др.] // **Проблемы репродукции**. – 2021. – Т. 27, № 5. – С. 92-97. DOI: 10.17116/repro20212705192

5. Клинико-генетические предикторы синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин из республики Башкортостан / А.Т. Сугурова, И.Р. Миннихметов, А.А. Тюрина [и др.] // **Материалы V Инновационного Петербургского медицинского форума (18-21 мая 2022 г., Санкт-Петербург)**. – СПб., 2022. – С. 182.

6. Сугурова, А.Т. Оценка роли полиморфизма генов тромбофилии при бесплодии у женщин из республики Башкортостан / А.Т. Сугурова, Р.И. Хусаинова, А.Г. Ящук // **Медицинская генетика**. - 2022. - Т. 21, № 4. - С. 45-50. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.04.45-50

7. Синдром гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий в республике Башкортостан / А.Т. Сугурова, И.Р. Миннихметов, А.А. Тюрина [и др.] // **Казанский медицинский журнал**. - 2022. - Т. 103, № 5. - С. 761-772. DOI: 10.17816/KMJ2022-761

8. Исследование полиморфизма генов фолатного цикла у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А.Т. Сугурова, А.Г. Ящук, А.А. Тюрина [и др.] // **Проблемы репродукции**. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 39-47. DOI: 10.17116/repro20232901139

СВИДЕТЕЛЬСТВА О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ПРОГРАММ ДЛЯ ЭВМ

1. Genetic neural network predictor of ovarian response (G12): св-во о регистрации программы для ЭВМ 2022618186, 05.05.2022 / Харисова З.И., Сугурова А.Т., Нурғалиев А.А., Хусаинова Р.И. - Заявка № 2022617144 от 19.04.2022.

2. Genetic neural network predictor of ovarian response (G4): св-во о регистрации программы для ЭВМ 2022618189, 05.05.2022 / Харисова З.И., Сугурова А.Т., Нурғалиев А.А., Хусаинова Р.И. - Заявка № 2022617157 от 19.04.2022.

3. Ovarian response prediction – прогнозирование ответа яичников на контролируемую овариальную стимуляцию на основе полиморфных вариантов генов *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9*: св-во о регистрации программы для ЭВМ 2022618235, 05.05.2022 / Харисова З.И., Сугурова А.Т., Ящук А.Г., Хусаинова Р.И. - Заявка № 2022616701 от 14.04.2022.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон

аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормон

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

АМГ – антимюллеров гормон

СПКЯ – синдром гиперстимуляции яичников

КОС – контролируемая овариальная стимуляция

LHCGR – рецептор лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина

FSHR – рецептора фолликулостимулирующего гормона

GDF9 – дифференциальный фактор роста 9

ИИ – искусственный интеллект

НС – нейронная сеть

СУГУРОВА Альфия Тлешевна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА
ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН
ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**