

АННОТАЦИЯ

**На диссертацию Рыбиной Анастасии Николаевны
на тему «Персонифицированный подход к преодолению бесплодия у
пациенток старшего репродуктивного возраста», представленную на
соискание степени доктора (PhD)
по специальности 8D10103 - «Медицина»**

Научные руководители:

**Д.м.н., профессор, академик НАН
РК**

Локшин В.Н.,

**К.м.н., доцент кафедры акушерства
и гинекологии КАЗНМУ Карибаева**

Ш.К.,

MD, PhD, профессор

Элленбоген Адриан

АННОТАЦИЯ

на диссертационную работу Рыбиной Анастасии Николаевны на тему «Персонализированный подход к преодолению бесплодия у пациенток старшего репродуктивного возраста», представленную на соискание степени доктора (PhD) по специальности 8D10103 - «Медицина»

Актуальность темы исследования

Бесплодие определяется как отсутствие беременности в течение 12 месяцев у пары репродуктивного возраста, живущей половой жизнью без использования контрацепции. Распространённость бесплодия в мире оценивается на уровне 15–18% (Hanson et al. 2017), в Казахстане — до 20% (V. Lokshin et al. 2019). Основным методом преодоления бесплодия остаются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), однако эффективность программ остаётся стабильной и во многом ограничена возрастом пациенток (La Marca and Sunkara 2014; V. Lokshin, Omar, and Karibaeva 2022).

Фертильность женщин снижается с возрастом (Gleicher et al. 2016; Gruhn et al. 2020), а частота беременности после ЭКО и уровень живорождений значительно уменьшаются, особенно у пациенток старше 35 лет, с одновременным увеличением репродуктивных потерь (Yeun Tan et al. 2014; De Geyter et al. 2020; V. N. Lokshin et al. 2021). Эффективность ВРТ зависит от множества факторов, включая возраст, причину бесплодия, качество эмбрионов, а также индивидуальный ответ яичников на стимуляцию (Gleicher et al. 2016; Grisendi, Mastellari, and La Marca 2019).

Контролируемая овариальная стимуляция (КОС) — ключевой этап ВРТ. Персонализация доз гонадотропинов основывается на изучении генетических маркеров, включая полиморфизм FSHR (rs6166), ассоциированный с чувствительностью к ФСГ (Yan et al. 2013; Lindgren et al. 2019). Важную роль играют и гены фолатного обмена, влияющие на овариальный ответ, развитие эмбрионов и их качество (Zeng et al. 2019; Ishitani et al. 2020; Wang et al. 2021).

Вероятность имплантации зависит не только от эмбриона, но и от рецептивности эндометрия. Рецептивность эндометрия снижается при хроническом эндометрите, который выявляется у 10–15% пациенток с бесплодием, а среди женщин с повторными неудачами ЭКО — до 42% (Chalova et al. 2020). Современные методы, включая иммуногистохимию (CD138, CD8), значительно улучшают диагностику заболевания (Chen et al. 2016; Park et al. 2016), однако лечение остаётся сложным и может требовать многократной комплексной терапии (Vitagliano et al. 2018).

Таким образом, для повышения эффективности ВРТ у пациенток старшего репродуктивного возраста необходим максимально персонализированный подход, включающий фармакогенетическую оценку, лечение патологии эндометрия и перенос эуплоидных эмбрионов.

Цель исследования:

повысить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий путем оптимизации комплексной подготовки у пациенток старшего репродуктивного возраста казахской популяции на основе персонафицированного подхода.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру и результативность программ ВРТ в Республике Казахстан в зависимости от возраста женщин.
2. Изучить распространенность полиморфизма аллелей генов и генотипов [rs1801133](#) и [rs1801131](#) гена *MTHFR*, [rs 1805087](#) гена *MTR*, *rs1801394* гена *MTRR* фолатного обмена и рецепторов ФСГ *rs6165*, *rs6166* гена *FSHR*, влияние носительства неблагоприятных генотипов на результативность программ ВРТ у пациенток старшего репродуктивного возраста ≥ 35 лет с бесплодием в казахской популяции.
3. Изучить состояние эндометрия и распространенность патологии эндометрия у пациенток старшего репродуктивного возраста (≥ 35 лет).
4. Оценить морфологическую, морфокинетическую и генетическую характеристику эмбрионов, методом аСГН в программах ВРТ у пациенток старшего репродуктивного возраста ≥ 35 .
5. Оценить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток старшего репродуктивного возраста казахской популяции с применением персонафицированного подхода.

Методы исследования:

Проведено когортное двунаправленное исследование.

Клинико-anamnestический (анкетирование, общее клинико-лабораторное обследование)

Ретроспективно проведен анализ медицинских карт 150 пациенток казахской популяции с бесплодием.

Проспективно проведено клинико-anamnestическое обследование проведено у 69 пациенток казахской популяции с бесплодием, прошедших программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – 30 пациенток основной группы, 39 пациенток группы сравнения. Проведено стандартное клинико-лабораторного обследования в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Казахстан №172.

Генетические методы: ПЦР real time определение полиморфизма генов *FSHR rs 6165*, *rs 6166*; *MTHFR rs1801133 (C677T)*, *rs1801131 (A1298C)*, *MTR rs1805087 (A2756G)*, *MTRR rs1801394 (A66G)* методом ПЦР. Проведено 150 исследований генов *FSHR rs 6165*, *rs 6166* в ретроспективной группе. 150 исследований генов *MTHFR rs1801133 (C677T)*, *rs1801131 (A1298C)*, *MTR rs1805087 (A2756G)*, *MTRR rs1801394 (A66G)* методом ПЦР.

Проведено 30 исследований генов *MTHFR rs1801133 (C677T)*, *rs1801131 (A1298C)*, *MTR rs1805087 (A2756G)*, *MTRR rs1801394 (A66G)* методом ПЦР в проспективной группе.

Хромосомный микроматричный анализ - aCGH трофэктодермы эмбрионов. Проанализировано 262 результата aCGH трофэктодермы эмбрионов ретроспективно. Проспективно проведено 30 aCGH трофэктодермы эмбрионов.

Гистероскопия, биопсия эндометрия, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование CD138. Проведен ретроспективный анализ 569 протоколов офисной гистероскопии и результатов гистологического, гистохимического исследования. Проспективно проведено 45 офисных гистероскопий с гистологическим, гистохимическим исследованием эндометрия.

Статистические методы исследования. Применялись следующие методы: методы описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, межквартильный размах); критерий χ^2 Пирсона для анализа качественных признаков; t-критерий Стьюдента для сравнения количественных показателей; корреляционный анализ Пирсона; логистическая регрессия; деревья классификации, отношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование одобрено Локальной этической комиссией ТОО «Международный Клинический Центр Репродуктологии PERSONA» №2 от 23 ноября 2020 г., Локальной этической комиссией Казахского национального медицинского университета №5 (111) от 28 апреля 2021 г. Все пациенты получили полную информацию о цели исследования и подписывали добровольное информированное согласие.

Объем исследования:

Ретроспективная часть исследования:

1 этап — аналитический.

Проведен анализ структуры программ ЭКО и переноса эмбрионов в Республике Казахстан:

- по данным Национального регистра ВРТ за 2020–2022 гг.
- по данным клиники PERSONA за 2020–2024 гг.

Общее количество проанализированных циклов — 8611.

2 этап — популяционно-генетический. Определена частота полиморфизмов генов: *FSHR*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* в казахской популяции.

В исследование включено 150 пациенток, проходивших программы ВРТ.

3 этап — клинико-эмбриологический анализ. Проведено исследование:

- 569 гистероскопий у женщин с бесплодием
- 1082 переносов эмбрионов:
- 387 у женщин ≥ 35 лет
- 695 у женщин < 35 лет
- Также проведено исследование 431 переноса единственного эмбриона

с анализом морфокинетики.

Проспективная часть исследования:

4 этап — проспективное когортное исследование.

Оценена эффективность персонифицированного алгоритма подготовки с формированием основной группы (30 пациенток) и контрольной группы (39 пациенток).

Все пациенты были отобраны согласно следующим критериям.

Критерии включения в ретроспективное исследование:

- Принадлежность к казахской национальности по дедушкам и бабушкам по материнской и отцовской линии по данным опроса, неудачные программы ВРТ в анамнезе.

- Критерии исключения:

- Нарушения сперматогенеза, эндометриоз по данным УЗИ, носительство сбалансированных хромосомных аномалий по данным кариотипирования обоих супругов, аномалии развития и патологии внутренних половых органов, препятствующие вынашиванию беременности, донорские яйцеклетки, суррогатное материнство.

Для проверки работы алгоритма персонифицированного ведения пациенток старшего репродуктивного возраста казахской популяции было проведено когортное проспективное исследование с января 2024 г по декабрь 2024 г. В основную группу было включено 30 пациенток, прошедшие персонифицированную предгравидарную подготовку, в контрольную группу – 39 пациенток, прошедших стандартное обследование и подготовку перед программой ЭКО и ПЭ.

Критерии включения в основную группу:

- принадлежность к казахской популяции
- персонифицированная предгравидарная подготовка
- возраст ≥ 35 лет

Критерии включения в контрольную группу:

- принадлежность к казахской популяции
- стандартная предгравидарная подготовка
- возраст ≥ 35 лет
- свежий перенос эмбриона 5 суток

Критерии исключения из исследования:

- возраст < 35 лет
- принадлежность к не казахской популяции
- тяжелые нарушения сперматогенеза у мужчины
- врожденные аномалии половых органов, препятствующие вынашиванию беременности

- миома матки, эндометриоз, препятствующие вынашиванию беременности

- изменения в кариотипе одного/обоих супругов
- донорские ооциты
- суррогатное материнство

Объект исследования: женщина казахской национальности с бесплодием.

Предмет исследования:

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток старшего репродуктивного возраста казахской популяции на основе персонифицированного подхода предгравидарной подготовки с применением генотипирования, модификации образа жизни, обследования и лечение полости матки, персонализации контролируемой овариальной стимуляции, исследовании морфокинетики и ploидности эмбрионов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Пациентки старшего репродуктивного возраста ≥ 35 лет составляют 49-58% среди всех женщин, обращающихся в клиники ВРТ. Преодоление бесплодия в данной группе требует персонифицированного подхода.

2. Носительство неблагоприятных полиморфизмов аллелей генов и генотипов *rs1801133* и *rs1801131* гена *MTHFR*, *rs 1805087* гена *MTR*, *rs1801394* гена *MTRR* в казахской популяции женщин с бесплодием достигает 90%, ассоциировано неблагоприятными исходами программ ВРТ. Обследование на носительство полиморфизмов генов фолатного обмена и генотипическая предгравидарная подготовка клинически обоснованны. Частота носительства полиморфизма аллелей генов и генотипов *rs6165*, *rs 6166* гена *FSHR* в казахской популяции не отличается от мировых популяций. Носительство минорного аллеля не оказывает влияния на результаты программ ВРТ.

3. Хронический эндометрит выявлен у 85% женщин старшего репродуктивного возраста ≥ 35 лет, выраженный хронический эндометрит диагностирован у 12,74% женщин ≥ 35 лет с бесплодием. Старший репродуктивный возраст пациенток с бесплодием является показанием к обязательному исследованию полости матки путем гистероскопии с биопсией эндометрия и ИГХ на CD138

4. Возраст женщины негативно влияет на морфологическую, морфокинетиическую и генетическую характеристику эмбрионов. Оценка морфокинетики эмбрионов ИИ и ПГТ-А и перенос эуплоидного позволяет повысить частоту наступления беременности и родов и снизить потери беременности.

5. Персонифицированная предгравидарная подготовка к программе ВРТ значительно сокращает время достижения беременности, увеличивает частоту живорождения и снижает потери беременности.

Описание основных результатов исследования

Ретроспективный анализ программ ВРТ, проведенных в ТОО «Международный клинический центр репродуктологии PERSONA» с 2020 по 2024 гг, показал, что женщины старшего репродуктивного возраста составили 62,37% от всех 8611 циклов. Частота наступления беременности после 35 лет снижается и достигает 0% после 44 лет.

Данные Национального регистра ВРТ за 2020-2022гг свидетельствуют о росте программ ВРТ в Республике с 17743 до 26800. Увеличилась и доля женщин 35 лет и старше до 49%. При этом частота наступления беременности и живорождения остается низкой, достигая 0% к 44 годам.

В результате нашего исследования установлено, что носительство неблагоприятных аллелей генов фолатного обмена (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) статистически значимо ассоциировано с количеством программ ВРТ, продолжительностью бесплодия и частотой потерь беременности. Так, носительство аллелей *A/G* и *G/G* гена *MTRR* ассоциировано с повышенной частотой анеуплоидии эмбрионов и снижением их качества.

Частота носительства минорных аллелей генов *FSHR* (*rs6166*, *rs6165*) в казахской популяции достоверно не отличается от популяций Европы и Южной Азии, но выше по сравнению с Восточной Азией. Это подчеркивает важность учета популяционных различий в генетических исследованиях. В нашем исследовании не было статистически значимой разницы в исходах стимуляции женщин в зависимости от носительства генотипов и аллелей генов *FSHR* *rs6166*, *rs6165*. Исходя из чего, мы не рекомендуем этот тест как рутинный перед началом программы ЭКО и ПЭ.

Возраст женщины влияет на качество эмбрионов, после 35 лет вероятность получения эмбрионов низкого морфологического качества выше, чем до 35 лет. Эмбрионы низкого морфологического качества у молодых женщин чаще имплантируются, чем в старшем репродуктивном возрасте. Вероятность имплантации и наступления беременности оказывается сопоставимой при переносе как морфологически «хороших», так и «субоптимальных» эмбрионов. Эмбрионы среднего качества имеют одинаковый потенциал имплантации с эмбрионами хорошего качества.

Имеются отличия в морфокинетики: эмбрионы женщин старшего репродуктивного возраста имеют эмбрионы с более низкой оценкой развития искусственным интеллектом; для достижения беременности в старшем репродуктивном возрасте необходимы эмбрионы с большей оценкой ИИ. Даже морфологически качественные эмбрионы у женщин старшего возраста могут быть генетически аномальными.

У женщин старшего репродуктивного возраста с увеличением возраста наблюдается снижение числа эуплоидных эмбрионов. Корреляционный анализ показал отрицательную связь между возрастом женщины и числом генетически нормальных эмбрионов ($r = -0,797$).

Частота наступления беременности существенно выше при переносе эмбрионов, прошедших ПГТ-А: 80% для эмбрионов высокого качества против 35,6% в группе без тестирования.

Морфологическая оценка эмбрионов средней и низкой категории не всегда коррелирует с их генетическим статусом, что подтверждает необходимость применения генетического скрининга.

На основе полученных данных разработан алгоритм персонифицированной подготовки к программе ВРТ (рисунок 1): Обследование и лечение проводится за 1-2 месяца до программы ВРТ и включает в себя модификацию образа жизни, нормализацию ИМТ и нижеследующее:

1. Подготовка к ВРТ: генотипирование на носительство полиморфизма аллелей генов и генотипов [rs1801133](#) и [rs1801131](#) гена *MTHFR*, [rs1805087](#) гена *MTR*, [rs1801394](#) гена *MTRR*. Генотипические дозы фолатов: группа высокого риска (гомозиготы и гетерозиготы по неблагоприятному аллелю гена *MTHFR*) - 5мг фолиевой кислоты, группа низкого риска (гомозиготам по благоприятному аллелю гена *MTHFR*) – 400мкг фолиевой кислоты. Носителям неблагоприятных аллелей генов *MTR* и *MTRR* дополнительно препараты витамина В12 – 2,6 мкг.
2. Гистероскопия с биопсией эндометрия+ИГХ, лечение хронического эндометрита.
3. Старт КОС при базальном уровне ФСГ $\leq 9,3$ МЕ/л, включать препараты ЛГ. При базальном уровне ФСГ $\geq 9,3$ МЕ/л назначение эстрогенового прайминга для снижения уровня ФСГ.
4. Культивирование эмбрионов в ТаймЛапс инкубаторе, оценка ИИ, отбор эмбрионов на ПГТ-А
5. Проведение ПГТ-А
6. Криоперенос зуплоидного эмбриона.

Пациентки, прошедшие персонализированную подготовку, включающую генотипирование, гистероскопию и лечение хронического эндометрита, имели лучшие результаты программ ВРТ. Частота живорождения в основной группе составила 53,33%, что было достоверно выше по сравнению с группой стандартной подготовки, где данный показатель составил 17,95% ($p = 0,008$). Кроме того, частота потерь беременности в основной группе была статистически значимо ниже — 15,8% против 41,67% в контрольной группе ($p = 0,022$), что свидетельствует о преимуществе персонифицированного подхода в снижении риска неблагоприятных репродуктивных исходов у пациенток старшего репродуктивного возраста.

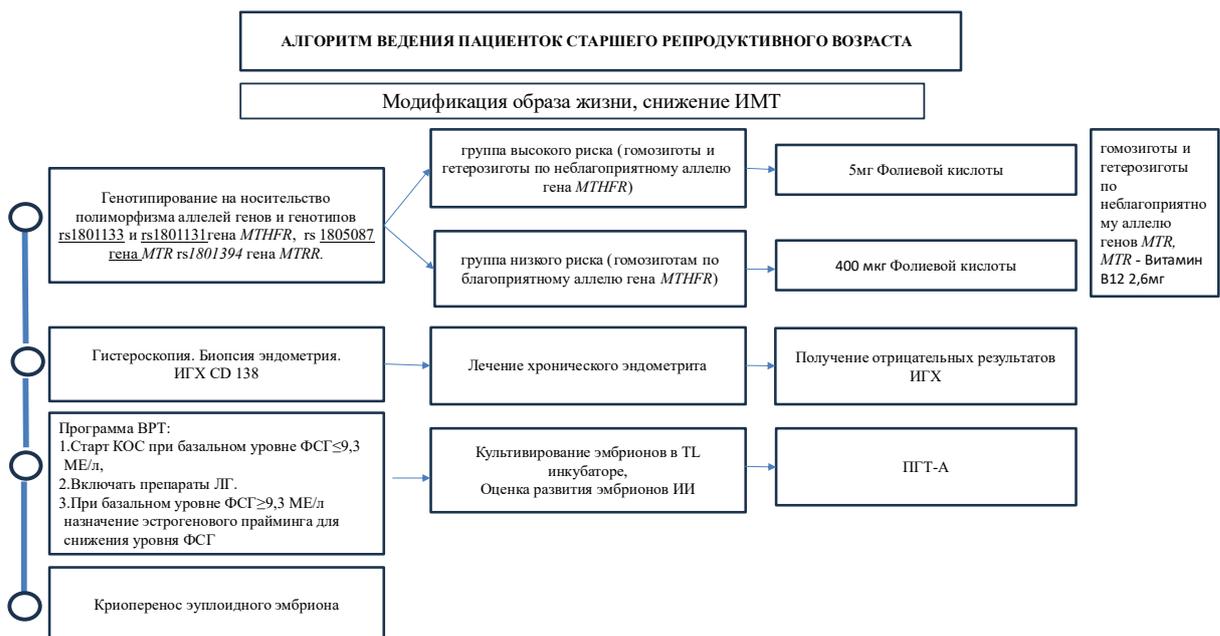


Рисунок 1 – Алгоритм ведения пациенток старшего репродуктивного возраста

Научная новизна:

1. Впервые установлена частота носительства аллелей и генотипов генов ФСГ *rs6165* и *rs6166* в казахской популяции;
2. Впервые установлена частота носительства аллелей и генотипов генов МТНFR [rs1801133](#) (С677Т), [rs1801131](#) (А1298С) , МТR rs [1805087](#) (А2756G), МТR R rs1801394 (А66G) у женщин казахской популяции с бесплодием;
3. Установлены ассоциации генетических и клинических факторов;
4. Разработан алгоритм персонафицированной подготовки пациенток старшего репродуктивного возраста к программе ВРТ.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Сокращение времени до наступления беременности: Персонализированный подход подготовки пациентов к программе ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий) позволяет учитывать индивидуальные особенности репродуктивного здоровья, гормонального фона и ответ яичников, что способствует более быстрой и эффективной имплантации эмбриона.
2. Повышение частоты наступления и исхода беременности: Индивидуализация протокола стимуляции овуляции, выбора эмбрионов и времени переноса способствует повышению вероятности клинической беременности и, как следствие, увеличивает частоту живорождений.
3. Снижение риска репродуктивных потерь: Благодаря более точной оценке факторов, влияющих на имплантацию и ранние сроки гестации, персонализированный подход снижает частоту ранних выкидышей, биохимических беременностей и других форм потерь.
4. Оптимизация общего репродуктивного прогноза: Индивидуальный подбор схемы подготовки улучшает переносимость лечения, снижает количество неэффективных циклов ВРТ и повышает шансы на благополучное завершение программы с рождения здорового ребёнка.

Личный вклад докторанта: Разработка цели и задач научного исследования, проведение набора данных и обследования пациентов, непосредственный анализ амбулаторных карт, статистическая обработка результатов исследования, формулирование выводов и рекомендаций.

Выводы:

1. Женщины старшего репродуктивного возраста составляют 49-58% всех пациенток, обращающихся за ВРТ в РК. Частота беременности в возрасте < 34 лет после криопереноса достигает 70%, в возрасте 41-43 лет – 25% ($p < 0,001$), после 44 лет – 1% ($p < 0,001$).

2. Носительство неблагоприятных полиморфизмов аллелей генов и генотипов *rs1801133* и *rs1801131* гена *MTHFR*, *rs1805087* гена *MTR*, *rs1805087* гена *MTRR* в казахской популяции женщин с бесплодием достигает 90% и ассоциировано с отрицательными исходами программ ВРТ. При наличии 4 полиморфизмов частота анеуплоидии достигает 63,64%.

Частота носительства полиморфизма аллелей генов и генотипов *rs6165*, *rs6166* гена *FSHR* в казахской популяции не отличается от мировых популяций. Носительство минорного аллеля не оказывает влияния на результаты программ ВРТ.

3. Выраженный хронический эндометрит у женщины старшего репродуктивного возраста встречается в 2 раза чаще, чем у женщин до 35 лет (6,3% против 12,74%, $p=0,021$). Старший репродуктивный возраст пациенток с бесплодием является показанием к исследованию полости матки путем гистероскопии с биопсией эндометрия и ИГХ на CD138.

4. У женщин старшего репродуктивного возраста риск получения эмбрионов хорошего морфологического качества ниже на 16,3% ($RR = 0,837$; 95% ДИ 0,718–0,976), и на 22,6% выше риск получения эмбрионов низкого качества ($RR = 1,226$; 95% ДИ 1,029–1,446). У женщин старше 35 лет морфокинетика эмбрионов характеризуется снижением на 16,8% частоты эмбрионов с высокой оценкой морфокинетического развития по данным искусственного интеллекта. У женщин старше 35 лет 69% эмбрионов анеуплоидные. Оценка морфокинетики эмбрионов ИИ и ПГТ-А и перенос эуплоидного эмбриона позволяет повысить частоту наступления беременности и родов и снизить потери беременности.

5. Внедрение алгоритма персонафицированной предгравидарной подготовки к программе ВРТ повышает частоту наступления беременности в 2 раза (63,3% против 30,76%, $p=0,008$), частоту живорождения в 2,9 раз (53,33% против 17,95%, $p=0,022$) и снижает потери беременности в 2,6 раз (15,78% против 41,67%, $p=0,043$).

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследований представлены на международных и республиканских конференциях:

- Международный научно-образовательный конгресс, посвященный 50-летию Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии, 14-16 мая 2025 г;

- Международный конгресс КАРМ «Возраст и репродукция: инновации в репродуктивной медицине», 10 июня 2025 г.

- Расширенное заседание Кафедры акушерства и гинекологии НАО «Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д. Асфендиярова № 6 от 25.06.2025 года

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 7 работ, из них 2 статьи в журналах дальнего зарубежья, индексируемых информационными ресурсами Web of Knowledge (ThomsonReuters, США) и Scopus (Elsevier, Нидерланды);

5 статей в журнале Республики Казахстан, входящих в список рекомендованных ККСОН МОН РК; 2 практических руководства; 1 клинический протокол МЗ РК.

Количество опубликованных статей по квартилям - 2:

Q3% (35%) – 1:

Локшин В.Н., Рыбина А.Н., Абшекенова А.Т., Аскар Е., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К. Состояние полости матки у пациенток старшего репродуктивного возраста. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2025;19(4):506–513. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.654>.

Q2% (60%) – 1:

Lokshin V, Askar Y, Rybina A., Abshekenova A, Karibayeva Sh, Valiev R, Saduakas A. Antibiotics and Uterine Flushing versus Antibiotics Alone for Chronic Endometritis with Thin Endometrium in Assisted. Reproductive Technology: A Single-Center Retrospective Cohort Study. International Journal of Fertility and Sterility 2025; 19(2): 186-192. doi: 10.22074/ijfs.2024.2014586.1565

Количество опубликованных статей КОКСНВО – 5:

Рыбина А.Н., А. Элленбоген, Д.Д. Мукушкина, Ш.К. Карибаева, Р.К. Валиев. Исходы программ ВРТ в зависимости от статуса генов фолатного обмена в казахской популяции. №1 2024 Репродуктивная медицина (Центральная Азия), 17-26. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.17-26>.

А.А. Бегимбаева, Рыбина А.Н., К.Т. Нигметова, Ж.К. Сайлау, А.Ш. Ермекова, Ш.К. Карибаева, В.Н. Локшин. Искусственный интеллект — ключ к развитию эмбриологической лаборатории. №3 (2024) Репродуктивная медицина (Центральная Азия). DOI: <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.42-49>.

Рыбина А.Н., А.Б. Кемел, Р.К. Валиев, Е. Аскар, Г.А. Танышева, А. Элленбоген. Современные методы ведения пациенток с бедным овариальным ответом на контролируемую овариальную стимуляцию: обзор литературы. № 4 (2024): Репродуктивная медицина (Центральная Азия) .DOI: <https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.283>.

Рыбина, А.Н., Абшекенова, А.Т., Аскар, Е., Карибаева, Ш.К., Валиев, Р.К. Эффективность персонифицированного алгоритма подготовки пациенток старшего репродуктивного возраста к программе ЭКО: проспективное когортное исследование. Репродуктивная медицина (Центральная Азия) № 2 (2025), 92-101/

DOI: <https://doi.org/10.37800/RM.2.2025.535>

Рыбина А.Н., Валиев, Р.К., Кемел, А., Аскар, Е., Бищекова, Б.Н. Сравнение эффективности и безопасности препаратов ЧМГ и r-ФСГ+ЛГ, получающих свою биологическую активность ЛГ из разных источников: когортное одноцентровое исследование. Репродуктивная медицина (Центральная Азия), (2), 107–111. <https://doi.org/10.37800/RM.2.2025.476>

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех

разделов основной части, заключения, списка использованных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 42 рисунками. Список использованной литературы включает 187 источник.