

**8D10103 - Медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD)  
дәрежесін ізденуге арналған «Жетілдірілген репродуктивті жастағы  
пациенттердегі бедеулікті жеңуге арналған жеке тәсіл» тақырыбындағы  
Рыбина Анастасия Николаевнаның диссертациялық жұмысының**

**АНДАТПАСЫ**

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі**

Бедеулік репродуктивті жастағы және контрацепциясыз жыныстық белсенділік танытатын жұпта 12 ай ішінде жүктіліктің болмауы ретінде анықталады. Дүние жүзінде бедеуліктің таралуы 15-18% деп бағаланады (Hanson et al. 2017), ал Қазақстанда ол 20%-ға дейін жетеді (V. Lokshin et al. 2019). Көмекші репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бедеулікті жеңудің негізгі әдісі болып қала береді; дегенмен, бұл бағдарламалардың тиімділігі тұрақты болып қала береді және көбінесе пациенттердің жасымен шектеледі (La Marca and Sunkara 2014; V. Lokshin, Omar and Karibaeva 2022).

Әйелдердің құнарлылығы жас ұлғайған сайын төмендейді (Gleicher және т.б. 2016; Gruhn және т.б. 2020), ал ЭЖҰ жүктілік және тірі туу көрсеткіштері, әсіресе 35 жастан асқан науқастарда, репродуктивті шығындардың артуымен бірге айтарлықтай төмендейді (Yeun Tan және т.б. 2014; De Geyster және т.б. 2020; V. N. Lokshin және т.б. 2021). АРТ-ның табысы көптеген факторларға, соның ішінде жасына, бедеуліктің себебіне, эмбрион сапасына және стимуляцияға аналық бездің жеке реакциясына байланысты (Gleicher және т.б. 2016; Grisendi, Mastellari және La Marca 2019).

Бақыланатын аналық безді стимуляциялау (COS) АРТ-дағы негізгі қадам болып табылады. Гонадотропин дозаларын дербестендіру генетикалық маркерлерді, соның ішінде FSH сезімталдығымен байланысты FSHR (rs6166) полиморфизмін зерттеуге негізделген (Yan және т.б. 2013; Lindgren және т.б. 2019). Фолат алмасуының гендерінде де маңызды рөл атқарады, бұл аналық бездің реакциясына, эмбрионның дамуына және сапасына әсер етеді (Zeng және т.б. 2019; Ishitani және т.б. 2020; Wang және т.б. 2021).

Имплантация ықтималдығы тек эмбрионға ғана емес, сонымен қатар эндометрийдің рецептивтілігіне де байланысты. Эндометрийдің рецептивтілігі созылмалы эндометрит кезінде төмендейді, ол бедеулікпен ауыратын науқастардың 10-15%-ында және ЭЖҰ сәтсіздігі қайталанған әйелдердің 42%-ына дейін кездеседі (Chalova және т.б. 2020). Иммуногистохимияны (CD138, CD8) қоса алғанда, заманауи әдістер диагнозды айтарлықтай жақсартады (Chen және т.б. 2016; Park және т.б. 2016), бірақ емдеу күрделі болып қала береді және бірнеше аралас терапияны қажет етуі мүмкін (Vitagliano және т.б. 2018).

Сондықтан, репродуктивті жастағы науқастарда АРТ тиімділігін арттыру үшін фармакогенетикалық бағалауды, эндометрий патологиясын емдеуді және зуплоидты эмбриондарды трансплантациялауды қоса алғанда, жоғары жекелендірілген тәсіл қажет.

**Зерттеудің мақсаты** - жекелендірілген тәсілді қолдана отырып, қазақстандық популяциядағы егде жастағы репродуктивті жастағы науқастарға кешенді дайындықты оңтайландыру арқылы көмекші репродуктивті технологиялар бағдарламаларының тиімділігін арттыру.

**Зерттеу мақсаттары:**

1. Қазақстан Республикасында әйелдердің жасына байланысты ART бағдарламаларының құрылымы мен тиімділігін зерттеу.

2. rs1801133 және rs1801131 MTHFR генінің, rs1805087 MTR генінің, rs1801394 MTRR генінің (фолат метаболизмі) және FSH рецепторлары rs6165 және rs6166 FSHR генінің аллельдері мен генотиптерінің полиморфизмдерінің таралуын, сондай-ақ қолайсыз генотиптерді тасымалдаудың қазақстандық популяциядағы бедеулігі бар егде жастағы ( $\geq 35$  жас) науқастардағы ART бағдарламаларының тиімділігіне әсерін зерттеу.

3. Егде жастағы ( $\geq 35$  жас) науқастарда эндометрийдің жағдайын және эндометрий патологиясының таралуын зерттеу.

4. Репродуктивті жастағы ( $\geq 35$  жас) науқастарда ART бағдарламаларында aCGH қолданатын эмбриондардың морфологиялық, морфокинетикалық және генетикалық сипаттамаларын бағалау.

5. Жекелендірілген тәсілді қолдана отырып, қазақстандық популяциядағы репродуктивті жастағы науқастарда көмекші репродуктивті технологиялар бағдарламаларының тиімділігін бағалау.

**Зерттеу әдістері:**

Клиникалық және анамнездік (сауалнамалар, жалпы клиникалық және зертханалық тексеру)

150 қазақстандық бедеулікпен ауыратын науқастардың медициналық жазбаларына ретроспективті талдау жүргізілді.

Қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бағдарламаларынан өткен 69 қазақстандық бедеулікпен ауыратын науқастарға – зерттеу тобында 30 науқас және салыстыру тобында 39 науқасқа – перспективалық клиникалық және анамнездік тексеру жүргізілді. Стандартты клиникалық және зертханалық тексерулер Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің №172 бұйрығына сәйкес жүргізілді.

Генетикалық әдістер: *FSHR rs 6165* және *rs 6166* ген полиморфизмдерін нақты уақыт режимінде ПТР анықтау; *MTHFR rs1801133 (C677T)*, *rs1801131 (A1298C)*, *MTR rs1805087 (A2756G)*, *MTRR rs1801394 (A66G)* ПТР арқылы талданды. Ретроспективті топта барлығы 150 *FSHR rs6165* және *rs6166* гендік талдаулары жүргізілді. *MTHFR rs1801133 (C677T)*, *rs1801131 (A1298C)*, *MTR rs1805087 (A2756G)*, *MTRR rs1801394 (A66G)* үшін барлығы 150 ПТР талдауы жүргізілді.

Проспективті топта ПТР әдісін қолдана отырып, *MTHFR rs1801133 (C677T)*, *rs1801131 (A1298C)*, *MTR rs1805087 (A2756G)* және *MTRR rs1801394 (A66G)* гендерінің отыз зерттеуі жүргізілді.

Эмбриондық трофктодерманың хромосомалық микрочип талдауы (aCGH). Эмбриондық трофктодерманың барлығы 262 aCGH нәтижесі

ретроспективті түрде талданды. Эмбриондық трофектодерманың отыз аCGH нәтижесі перспективалы түрде жасалды.

Гистероскопия, эндометриялық биопсия, гистологиялық зерттеу және CD138 иммуногистохимиялық зерттеуі. 569 кеңсе гистероскопия хаттамаларының және гистологиялық және гистохимиялық зерттеулердің нәтижелерінің ретроспективті талдауы жүргізілді. Эндометрийдің гистологиялық және гистохимиялық зерттеуі бар барлығы 45 кеңсе гистероскопиясы перспективалы түрде жасалды.

Статистикалық әдістер. Келесі әдістер қолданылды: сипаттамалық статистика (орташа, стандартты ауытқу, медиана, квантиль аралық диапазон); сапалық талдау үшін Пирсонның  $\chi^2$  сынағы; сандық параметрлерді салыстыруға арналған Стьюденттің t-тесті; Пирсон корреляциялық талдауы; логистикалық регрессия; жіктеу ағаштары, ықтималдық коэффициенттері (OR) және 95% сенімділік аралықтары. Айырмашылықтар  $p < 0,05$  кезінде статистикалық тұрғыдан маңызды деп саналды.

Зерттеу Халықаралық клиникалық репродукция орталығының PERSONA LLC жергілікті этика комитетінің 2020 жылғы 23 қарашадағы №2 және Қазақ ұлттық медициналық университетінің жергілікті этика комитетінің 2021 жылғы 28 сәуірдегі №5 (111) қаулыларымен мақұлданды. Барлық пациенттер зерттеудің мақсаты туралы толық ақпарат алды және ерікті түрде хабардар етілген келісімге қол қойды.

#### **Зерттеу көлемі:**

Зерттеудің ретроспективті бөлігі:

1-кезең — аналитикалық.

Қазақстан Республикасындағы ЭКО және эмбриондарды трансплантациялау бағдарламаларының құрылымын талдау жүргізілді:

- 2020–2022 жылдарға арналған Ұлттық АРТ тізілімінің деректері
- 2020–2024 жылдарға арналған PERSONA клиникасының деректері

Талданған циклдердің жалпы саны 8611 құрады.

2-кезең — популяциялық генетикалық талдау. Қазақстан популяциясындағы келесі гендер үшін ген полиморфизмдерінің жиілігі анықталды: FSHR, MTHFR, MTR және MTRR.

Зерттеуге АРТ бағдарламаларынан өтіп жатқан 150 пациент қатысты.

3-кезең — клиникалық және эмбриологиялық талдау. Зерттеуге мыналар кірді:

- Бедеулігі бар әйелдердегі 569 гистероскопия
- 1082 эмбрион трансплантациясы:
- 35 жастан асқан әйелдердегі 387
- 35 жасқа дейінгі әйелдердегі 695
- Морфокинетикалық талдаумен 431 жалғыз эмбрион трансплантациясын зерттеу де жүргізілді.

Зерттеудің перспективалық бөлігі:

4-кезең – перспективалық когорттық зерттеу.

Жекешелендірілген дайындық алгоритмінің тиімділігі бағаланды, зерттеу тобы (30 пациент) және бақылау тобы (39 пациент) құрылды.

Барлық пациенттер келесі критерийлер бойынша таңдалды.

Ретроспективті зерттеуге қосу критерийлері:

- Сауалнамаға сәйкес, аналық және әкелік ата-әжелер арқылы қазақ ұлты және сәтсіз АРТ бағдарламаларының тарихы.

- Шығару критерийлері:

- Сперматогенез бұзылыстары, ультрадыбыстық зерттеуге негізделген эндометриоз, екі жұбайдың да кариотиптеуіне негізделген теңдестірілген хромосомалық ауытқуларды тасымалдау, жүктіліктің алдын алатын ішкі жыныс мүшелерінің даму аномалиялары мен патологиялары, донорлық жұмыртқа жасушалары, суррогат аналық.

Қазақстан халқындағы репродуктивті жастағы әйелдерге арналған жекелендірілген пациенттерге күтім жасау алгоритмін тексеру үшін 2024 жылдың қаңтарынан 2024 жылдың желтоқсанына дейін перспективалық когорттық зерттеу жүргізілді. Негізгі топқа жүктілікке дейінгі жеке дайындықтан өткен 30 пациент, ал бақылау тобына ЭКО және ЭТ бағдарламасы алдында стандартты тексеруден және дайындықтан өткен 39 пациент кірді.

Негізгі топқа қосу критерийлері:

- Қазақстан халқының құрамы
- Жүктілікке дейінгі жеке дайындық
- Жасы  $\geq 35$  жас

Бақылау тобына қосу критерийлері:

- Қазақстан халқының құрамы
- Жүктілікке дейінгі стандартты дайындық
- Жасы  $\geq 35$  жас
- 5 күн ішінде жаңа эмбрион трансплантациясы

Зерттеуді алып тастау критерийлері:

- Жасы  $< 35$  жас
  - Қазақ емес халыққа мүшелік
  - Ер адамдағы сперматогенездің ауыр бұзылыстары
  - Жүктіліктің алдын алатын туа біткен жыныс мүшелерінің аномалиялары
  - Жүктіліктің алдын алатын жатыр миомасы, эндометриоз
  - Жұбайлардың бірінде/екеуінде де кариотиптің өзгеруі
  - Донорлық ооциттер
  - Суррогат аналық
- Зерттеу тақырыбы:** Бедеулігі бар қазақ әйелі.

**Зерттеу тақырыбы:**

Генотиптеуді, өмір салтын өзгертуді, жатырды тексеру мен емдеуді, жеке бақыланатын аналық безді ынталандыруды, эмбрион морфокинетикасы мен плоидияны зерттеуді қолдана отырып, жүктілікке дейінгі дайындыққа жеке тәсілге негізделген репродуктивті жастағы егде жастағы қазақ әйелдеріндегі көмекші репродуктивті технологиялар бағдарламаларының тиімділігі.

**Қорғауға ұсынылған диссертацияның негізгі тармақтары:**

1. Репродуктивті жастағы ( $\geq 35$  жас) пациенттер АРТ емін іздейтін барлық әйелдердің 49-58%-ын құрайды. Бұл топтағы бедеулікті жеңу үшін жеке тәсіл қажет.

2. Бедеу әйелдердің қазақстандық популяциясында rs1801133 және rs1801131 ген аллельдерінің және MTHFR генінің, rs1805087 MTR генінің және rs1801394 MTRR генінің қолайсыз полиморфизмдерінің тасымалдануы 90%-ға жетеді және АРТ бағдарламаларында қолайсыз нәтижелермен байланысты. Фолат метаболизмі генінің полиморфизмдерін скринингтеу және генотиптік жүктілікке дейінгі дайындық клиникалық тұрғыдан негізделген. Қазақстандық популяцияда FSHR генінің аллелінің полиморфизмінің және rs6165 және rs6166 генотиптерінің тасымалдану жиілігі әлемдік популяциялардағыдан ерекшеленбейді. Кіші аллельді тасымалдау АРТ бағдарламаларының нәтижесіне әсер етпейді.

3. Созылмалы эндометрит репродуктивті жастағы ( $\geq 35$  жас) әйелдердің 85%-ында анықталды, ал ауыр созылмалы эндометрит 35 жастан асқан бедеулігі бар әйелдердің 12,74%-ында диагноз қойылды. Бедеу науқастардағы репродуктивті жастағы ересек пациенттер гистероскопия арқылы жатырды міндетті түрде тексеруді, эндометриялық биопсияны және CD138 үшін ИНС-ны талап етеді.

4. Әйелдің жасы эмбриондардың морфологиялық, морфокинетикалық және генетикалық сипаттамаларына кері әсер етеді. AI және PGT-A эмбриондарының морфокинетикасын бағалау және зүплоидты эмбрионды трансплантациялау жүктілік пен тірі туу көрсеткіштерін арттырып, жүктіліктің жоғалуын азайта алады.

5. АРТ бағдарламасына жекешелендірілген жүктілікке дейінгі дайындық жүктілікке жету уақытын айтарлықтай қысқартады, тірі туу жиілігін арттырады және жүктіліктің жоғалуын азайтады.

#### **Негізгі зерттеу нәтижелерінің сипаттамасы**

2020 жылдан 2024 жылға дейін PERSONA халықаралық репродуктивті медицина клиникалық орталығында жүргізілген АРТ бағдарламаларының ретроспективті талдауы репродуктивті жастағы әйелдердің барлық 8611 циклдің 62,37%-ын құрағанын көрсетті. 35 жастан кейінгі жүктілік деңгейі төмендейді, 44 жастан кейін 0%-ға жетеді.

Ұлттық АРТ тізілімінің 2020-2022 жылдарға арналған деректері республикада АРТ бағдарламаларының 17 743-тен 26 800-ге дейін өскенін көрсетеді. 35 жас және одан жоғары жастағы әйелдердің үлесі де 49%-ға дейін өсті. Дегенмен, жүктілік және тірі туу көрсеткіштері төмен болып қалып, 44 жасқа қарай 0%-ға жетеді.

Біздің зерттеуіміз фолий алмасу гендерінің қолайсыз аллельдерінің (MTHFR, MTR, MTRR) тасымалдануы АРТ бағдарламаларының санымен, бедеуліктің ұзақтығымен және жүктіліктің жоғалу жиілігімен статистикалық тұрғыдан маңызды түрде байланысты екенін анықтады. Осылайша, MTRR генінің A/G және G/G аллельдерін тасымалдау эмбрион анеуплоидиясының жиілігінің артуымен және эмбрион сапасының төмендеуімен байланысты.

Қазақ популяциясында FSHR гендерінің кіші аллельдерінің (rs6166, rs6165) тасымалдау жылдамдығы Еуропа және Оңтүстік Азия популяцияларынан айтарлықтай ерекшеленбейді, бірақ Шығыс Азия популяцияларына қарағанда жоғары. Бұл генетикалық зерттеулерде

популяциялық айырмашылықтарды ескерудің маңыздылығын көрсетеді. Біздің зерттеуімізде FSHR rs6166 және rs6165 генотиптері мен аллельдерін тасымалдауға байланысты әйелдерді ынталандыру нәтижелерінде статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылық болған жоқ. Сондықтан, біз бұл тестті ЭКҰ және ЭТ бағдарламаларын бастамас бұрын әдеттегі тест ретінде ұсынбаймыз.

Әйелдің жасы эмбрион сапасына әсер етеді. 35 жастан кейін морфологиялық сапасы төмен эмбриондарды алу ықтималдығы 35 жасқа дейінгіге қарағанда жоғары. Морфологиялық сапасы төмен эмбриондардың жас әйелдерде репродуктивті жастағы егде жастағы әйелдерге қарағанда имплантациялануы ықтималдығы жоғары. Имплантация мен жүктілік ықтималдығы морфологиялық тұрғыдан «жақсы» және «оңтайлы емес» эмбриондарды ауыстырған кезде салыстырмалы. Орташа сапалы эмбриондардың имплантация әлеуеті жақсы сапалы эмбриондармен бірдей.

Морфокинетикада айырмашылықтар бар: репродуктивті жастағы егде жастағы әйелдердің эмбриондарында жасанды интеллект даму көрсеткіші төмен эмбриондар бар; егде жастағы репродуктивті жаста жүктілікке жету үшін жасанды интеллект көрсеткіші жоғары эмбриондар қажет. Тіпті егде жастағы әйелдердегі морфологиялық тұрғыдан жоғары сапалы эмбриондар да генетикалық тұрғыдан ауытқуы мүмкін.

Репродуктивті жастағы егде жастағы әйелдерде эуплоидты эмбриондар саны жас ұлғайған сайын азаяды. Корреляциялық талдау әйелдің жасы мен генетикалық тұрғыдан қалыпты эмбриондар саны арасында теріс байланысты көрсетті ( $r = -0,797$ ). PGT-A емтиханынан өткен эмбриондарды ауыстырған кезде жүктілік деңгейі айтарлықтай жоғары: жоғары сапалы эмбриондар үшін 80%, ал тестілеусіз топта 35,6%.

Орташа және төмен сапалы эмбриондарды морфологиялық бағалау әрқашан олардың генетикалық мәртебесімен сәйкес келмейді, бұл генетикалық скрининг қажеттілігін растайды.

Алынған деректер негізінде АРТ бағдарламасына жекешелендірілген дайындық алгоритмі жасалды: Тексеру және емдеу АРТ бағдарламасына 1-2 ай қалғанда жүргізіледі және өмір салтын өзгертуді, дене салмағының индексін (ДСИ) қалыпқа келтіруді және келесілерді қамтиды:

1. АРТ-ға дайындық: MTHFR генінің rs1801133 және rs1801131, MTR генінің rs1805087 және MTRR генінің rs1801394 ген аллель полиморфизмдерін және генотиптерін тасымалдау үшін генотиптеу. Генотиптік фолат дозалары: жоғары қауіп тобы (MTHFR генінің қолайсыз аллелі үшін гомозиготалар және гетерозиготалар) - 5 мг фоллий қышқылы, төмен қауіп тобы (MTHFR генінің қолайлы аллелі үшін гомозиготалар) - 400 мкг фоллий қышқылы. MTR және MTRR гендерінің қолайсыз аллельдерін тасымалдаушылар қосымша B12 дәрумені қоспаларын – 2,6 мкг алады.
2. Эндометрий биопсиясы және ИГС бар гистероскопия, созылмалы эндометритті емдеу.
3. Аналық без гиперстимуляциясын (ОС) базальды ФСГ деңгейі  $\leq 9,3$  ХБ/л, соның ішінде лютеин қышқылы қоспасымен бастау. Базальды ФСГ деңгейі

$\geq 9,3$  ХБ/л болғанда, ФСГ деңгейін төмендету үшін эстроген праймингі тағайындалады.

4. TimeLapse инкубаторында эмбрионды өсіру, ХБ/ИБ бағалау, ПГТ-А үшін эмбрионды таңдау
5. ПГТ-А
6. Эуплоидты эмбриондарды криотрансферлеу.

Генотиптеу, гистероскопия және созылмалы эндометритті емдеуді қоса алғанда, жекелендірілген дайындықтан өткен пациенттерде АРТ нәтижелері жақсырақ болды. Зерттеу тобындағы тірі туу көрсеткіші 53,33% құрады, бұл стандартты дайындық тобымен салыстырғанда айтарлықтай жоғары, мұнда бұл көрсеткіш 17,95% болды ( $p = 0,008$ ). Сонымен қатар, зерттеу тобындағы жүктіліктің жоғалу көрсеткіші статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмен болды — бақылау тобындағы 41,67% қарсы 15,8% ( $p = 0,022$ ), бұл егде жастағы пациенттерде репродуктивтік жағымсыз нәтижелер қаупін азайтудағы жекелендірілген тәсілдің артықшылығын көрсетеді.

#### **Ғылыми жаңалығы:**

1. Қазақ халқында алғаш рет FSH rs6165 және rs6166 аллельдері мен генотиптерінің тасымалдау жиілігі анықталды;

2. Бедеулігі бар қазақ әйелдерінде алғаш рет MTHFR rs1801133 (C677T), rs1801131 (A1298C), MTR rs1805087 (A2756G) және MTRR rs1801394 (A66G) аллельдері мен генотиптерінің тасымалдау жиілігі анықталды;

3. Генетикалық және клиникалық факторлар арасындағы байланыстар анықталды;

4. Репродуктивті жастағы егде жастағы науқастарды АРТ-ға жекешелендірілген дайындау алгоритмі жасалды.

#### **Алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығы**

1. Жүктілікке дейінгі уақытты қысқарту:

Пациенттерді АРТ (көмекші репродуктивті технология) бағдарламаларына дайындаудың жеке тәсілі жеке репродуктивті денсаулықты, гормоналды деңгейлерді және аналық без реакциясын ескереді, бұл эмбрионды имплантациялауды тезірек және тиімдірек етуге ықпал етеді.

2. Жүктілік көрсеткіші мен нәтижесін жақсарту:

Овуляцияны ынталандыру хаттамасын, эмбрионды таңдауды және трансплантация уақытын жекешелендіру клиникалық жүктілік ықтималдығын арттырады және нәтижесінде тірі туу көрсеткішін арттырады.

3. Репродуктивті жоғалту қаупін азайту:

Имплантацияға және ерте жүктілікке әсер ететін факторларды дәлірек бағалау арқылы жекешелендіру тәсілі ерте түсік тастау, биохимиялық жүктілік және басқа да жоғалту түрлерінің жиілігін азайтады.

4. Жалпы репродуктивті болжамды оңтайландыру:

Дайындық режимін жекешелендіру емдеуге төзімділікті жақсартады, сәтсіз АРТ циклдарының санын азайтады және сау баланың дүниеге келуімен бағдарламаны сәтті аяқтау мүмкіндігін арттырады.

**Докторанттың жеке үлесі:** Ғылыми зерттеудің мақсаттары мен міндеттерін әзірлеу, деректерді жинау және пациенттерді тексеру,

амбулаториялық карталарды тікелей талдау, зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу, қорытындылар мен ұсыныстарды тұжырымдау.

### **Қорытынды:**

1. Қазақстанда АРТ іздеп жүрген барлық пациенттердің 49-58%-ын репродуктивті жастағы әйелдер құрайды. 35 жастан кейінгі жүктілік және босану деңгейі айтарлықтай төмендейді және 44 жастан кейін нөлге жақындайды.

2. Бедеу әйелдердің қазақстандық популяциясында rs1801133 және rs1801131 MTHFR генінің аллельдері мен генотиптерінің, rs1805087 MTR генінің және rs1801394 MTRR генінің полиморфизмдерінің қолайсыз полиморфизмдерінің тасымалдануы 90%-ға жетеді және АРТ-ның теріс нәтижелерімен байланысты. Төрт полиморфизм болған жағдайда анеуплоидия деңгейі 63,64%-ға жетеді.

Қазақстандық популяциядағы rs6165 және rs6166 FSHR генінің аллель полиморфизмдері мен генотиптерінің тасымалдану деңгейі әлемдік популяциялардағыдан ерекшеленбейді. Кіші аллельді тасымалдау АРТ бағдарламаларының нәтижелеріне әсер етпейді.

3. Репродуктивті жастағы әйелдерде 35 жасқа дейінгі әйелдерге қарағанда ауыр созылмалы эндометрит екі есе жиі кездеседі. Бедеу науқастардағы репродуктивті жастағы ересек әйелдер гистероскопия арқылы эндометрий биопсиясы және CD138 үшін ИС арқылы жатырды тексеруге көрсеткіш болып табылады.

4. Репродуктивті жастағы ересек әйелдерде морфологиялық сапасы жақсы эмбриондарды алу қаупі 16,3%-ға төмен, ал сапасыз эмбриондарды алу қаупі 22,6%-ды құрайды. 35 жастан асқан әйелдерде эмбрион морфокинетикасы жасанды интеллект бойынша жоғары даму көрсеткіші бар эмбриондардың жиілігінің 16,8%-ға төмендеуімен сипатталады. 35 жастан асқан әйелдерде эмбриондардың 69%-ы анеуплоидты. AI және PGT-A эмбриондарын морфокинетикалық бағалау және эуплоидты эмбриондарды көшіру жүктілік пен тірі туу көрсеткіштерін арттырып, жүктіліктің жоғалуын азайта алады.

5. АРТ бағдарламасына жүктілікке дейінгі жеке дайындық алгоритмін енгізу жүктілік деңгейін 2 есеге, тірі туу деңгейін 2,9 есеге арттырады және жүктілік кезіндегі шығындарды 2,6 есеге азайтады.

### **Диссертация нәтижелерін бекіту**

Негізгі зерттеу нәтижелері халықаралық және ұлттық конференцияларда ұсынылды:

- Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығының 50 жылдығына арналған халықаралық ғылыми-білім беру конгресі, 2025 жылғы 14-16 мамыр;

- Ресей ғылым академиясының «Жас және көбею: репродуктивті медицинадағы инновациялар» халықаралық конгресі, 2025 жылғы 10 маусым.

- С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің акушерлік және гинекология кафедрасының кеңейтілген отырысы, №6, 2025 жылғы 25 маусым.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар

Зерттеу материалдары негізінде жеті мақала жарияланды, оның ішінде Web of Knowledge (ThomsonReuters, АҚШ) және Scopus (Elsevier, Нидерланды) индекстейтін ТМД елдерінен тыс журналдарда екі мақала; Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылымды бақылау комитеті ұсынған мақалалар тізіміне енгізілген Қазақстан Республикасының журналында бес мақала; екі практикалық нұсқаулық; және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің бір клиникалық хаттамасы.

Квартиль бойынша жарияланған мақалалар саны: 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

**КОКСНВО жарияланған мақалалар саны – 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 контролируруемую овариальную стимуляцию: обзор литературы. № 4 (2024): [Репродуктивная медицина \(Центральная Азия\) .DOI: https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.283](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>

### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы**

Диссертация 109 беттен тұрады және кіріспеден, әдебиетке шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, үш негізгі бөлімнен, қорытындыдан және пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Жұмыс 31 кесте және 42 суретпен безендірілген. Әдебиеттер тізіміне 187 дереккөз кіреді.