

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Мошкаловой Гаухар Надирбековны на тему:
«Патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными потерями», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10141 — «Медицина»

Актуальность исследования:

Согласно данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), проблемы с репродукцией являются значительной глобальной проблемой, затрагивающей около одной шестой всех пар репродуктивного возраста (Ferraretti et al. 2011). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространённость бесплодия в мире достигает 15% и не демонстрирует тенденций к снижению (Gellersen and Brosens 2014). Среди причин ранних репродуктивных потерь следует выделять понятие «маточный фактор», который представлен истончением эндометрия, «незрелостью» за счёт нарушения рецептивности и гемодинамики в сосудистом русле матки. Одной из причин ранних репродуктивных потерь является "маточный фактор", который включает истончение эндометрия, его "незрелость" из-за нарушений рецептивности и гемодинамики в сосудистой системе матки (Mahajan and Sharma 2016). Репродуктивные потери в виде рецидива неудач имплантации достигают более 50% в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Изучение факторов, оказывающих негативное влияние на результативность программ, является крайне актуальным (Yuan et al. 2016).

На сегодняшний день актуальной проблемой при хроническом эндометрите является нарушение механизмов имплантации, ассоциированное с угнетением рецептивности эндометрия (Edwards 2006). Выраженные отклонения морфологических, гемодинамических, ультраструктурных, иммунологических и молекулярно-генетических параметров, характеризующих нормальное прегравидарное состояние эндометрия, могут обуславливать снижение его рецептивности (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. 2016). Перечисленные параметры эндометриального гомеостаза потенциально могут рассматриваться как маркеры эндометриальной рецептивности, которые можно использовать как для прогноза наступления индуцированной беременности, так и для контроля эффективности любой терапии, ставящей целью улучшение свойств эндометрия (Kasius et al. 2014). Для прогнозирования имплантационной способности матки роль ультразвуковой диагностики возросла благодаря использованию ультрасонографической технологии высокого разрешения. В качестве неинвазивных маркеров рецептивности эндометрия предложены измерение толщины эндометрия, структуры эндометрия, цветная доплерометрия и измерение объема (Khan, Shaikh, and Ratnani 2016).

Актуальной является проблема репродуктивных потерь вследствие самопроизвольного выкидыша или рецидива неудач имплантации в программах ЭКО, связанные с нарушением рецептивности эндометрия В рецептивной фазе эндометрия у здоровой женщины большое количество генов, представляющих различные сигнальные пути и мета-сигнатуры, дифференциально экспрессируются (Enciso et al. 2018)(Messouidi et al. 2019). Однако многие исследователи предложили использовать наиболее часто встречающиеся гены для дальнейшего анализа(Altmäe et al. 2017)(Xu et al. 2022).

Анализ онтологии генов показал, что широко распространенные метасигнатуры представлены генами иммунного ответа, включая каскад провоспалительных сигналов (СХС мотив хемокиновый лиганд 8 (CXCL8) и СХС мотив хемокиновый лиганд 1 (CXCL1)), каскад комплемента (альфа белок, связывающий 4 компонент комплемента (C4BPA)), аномальную активацию врожденной и адаптивной иммунной системы (интерлейкин 15 (IL-15), транскрипт 2, экспрессируемый в сердце и производных нервного гребня (HAND2) и интерферон гамма (INFG)), сосудистую пролиферацию (сосудистый эндотелиальный фактор роста В (VEGF-B)), разрушение внеклеточного матрикса и ремоделирование тканей (матриксная металлопептидаза 10 (MMP10), генерацию пуриновых нуклеотидов

(гипоксантинфосфорибозил-трансфераза 1 (HPRT1)) и клеточной адгезии (тенасцин С (TNC)) (Azizi et al. 2018; Harrity et al. 2018; Lédée et al. 2011; Li et al. 2012; Lv et al. 2022; Murata et al. 2020; Xu et al. 2022). В нашем исследовании были выбраны 5 генов иммунного ответа (CXCL1, INFG, C4BPA, VEGFB, HAND2 и IL15), активность которых была повышена в рецептивную фазу эндометрия у здоровых женщин. Кроме того, два из них C4BPA и CXCL1 показали снижение регуляции при неудачной имплантации у женщин (Kurmanova et al. 2024). Предполагается, что снижение экспрессии этих транскриптомов будет свидетельствовать о неудаче имплантации при естественных, также искусственных циклах беременности с тонким эндометрием. В настоящем исследовании был поставлен вопрос о том, будет ли наблюдаться пониженная регуляция выбранных генов в случае тонкого эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации.

Таким образом, изучение генов иммунного ответа, участвующих в образовании цитокинов и хемокинов, секреции, передачи сигналов интерлейкина и факторов транскрипции при дифференцировке и созревании клеток, а также белков клеточной поверхности будет иметь основополагающее значение для понимания диагностики патологических состояний при хроническом эндометрите. Эти результаты будут способствовать выявлению биологических маркеров дисфункции эндометрия у пациенток с неудачами имплантации и привычным невынашиванием, что позволит персонализировать подходы к реабилитационной терапии до этапа ЭКО и улучшить результативность вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования: изучение патогенетических аспектов нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными потерями на основании комплексной оценки эндометрия с помощью инструментальных и транскриптомных методов исследования.

Задачи исследования:

1. Проанализировать факторы риска неудач имплантации в программах ЭКО и привычного невынашивания и оценить прогностическую ценность толщины эндометрия как один из основных предикторов репродуктивных потерь.

2. Изучить особенности эхографической картины и показатели сопротивления сосудов матки при цветной доплерометрии у женщин с невынашиванием.

3. Провести транскрипционный анализ активности генов иммунного ответа у пациенток рецидивами неудач имплантации в программах ЭКО и невынашивании.

4. Разработать алгоритм ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе на основании клиничко-инструментальных данных и транскриптомного анализа биоптата эндометрия.

Научная новизна исследования

Впервые показана прогностическая ценность толщины эндометрия (менее 7 мм) при наступлении маточной и внематочной беременности, при самопроизвольном выкидыше.

Впервые показаны патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия в виде снижения экспрессии комбинации генов C4BPA+CXCL1 в эндометрии у пациенток с рецидивами неудач имплантации и с «тонким эндометрием» в сравнении с фертильными пациентками, а также снижение экспрессии гена IL-15 у пациенток с рецидивами неудач имплантации в программах ЭКО в сравнении с пациентками с рецидивами потери беременности. Указанные данные являются новыми и имеют важное прикладное значение в качестве теоретической основы для разработки профилактических стратегий.

Разработан новый инструмент при проведении прегравидарной подготовки перед проведением процедур ЭКО – алгоритм ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе на основании клиничко-инструментальных данных и транскриптомного анализа биоптата эндометрия.

Практическая значимость диссертационной работы

В результате проведенного исследования была обоснована значимость «тонкого эндометрия» при репродуктивных дисфункциях. Было предложено информирование женщин с тонким эндометрием о более низких шансах на зачатие, а в случае зачатия - о повышенном риске спонтанного аборта и внематочной беременности.

Для уточнения причины нарушения репродукции у женщин после проведения ультразвукового и доплерометрического исследования эндометрия, целесообразно исследования биоптата эндометрия на экспрессию генов иммунного ответа C4BPA, CXCL, IL15 в период имплантационного окна с 20-24 дня менструального цикла (без назначения гормональной терапии) с целью выявления снижения рецептивности эндометрия.

Разработан алгоритм прогнозирования успешности имплантации на основе изучения факторов риска рецидивов репродуктивных потерь, данных инструментального исследования и экспрессии генов иммунного ответа в дни «имплантационного окна», позволяющий составлять персонализированный план предгравидарной подготовки, и таким образом повысить результативность программ ЭКО (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Алгоритм ведения пациенток с репродуктивными потерями а анамнезе на основании клинко-инструментальных данных и транскриптомного анализа биоптата эндометрия» №52487 от «11» декабря 2024 года).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди множества факторов, влияющих на клинический исход, толщина эндометрия входит в число важных и независимых факторов для внутриматочной беременности, внематочной беременности и самопроизвольного аборта. Значение толщины эндометрия ниже 7 мм не только снижает вероятность наступления беременности, но и повышает вероятность самопроизвольного аборта и внематочной беременности.

2. Выявлена закономерность, дополняющая современную концепцию роли генов иммунного ответа в формировании рецептивного эндометрия. Возможными причинами неудач имплантации в программах ВРТ у пациенток с «тонким эндометрием» может быть сниженная экспрессия генов иммунного ответа C4BPA, CXCL1 и IL-15, отражающая снижение рецептивности эндометрия, и как следствие, формирование нарушений имплантационной состоятельности эндометрия.

3. Разработан эффективный алгоритм прогноза риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием, обусловленным «тонким эндометрием», с использованием клинко-анамнестических и иммуногенетических предикторов, с определением группы рисков, что следует иметь в виду при проведении прегравидарной подготовки.

Выводы:

1. Шансы на успешность процедуры ЭКО зависят от факторов: длительность бесплодия до 10 лет (88%), более молодой возраст до 34 лет (54%), наличие трубного фактора до 74,2%. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что толщина эндометрия ниже 7 мм снижает вероятность наступления беременности и повышает вероятность самопроизвольного аборта и внематочной беременности. У пациенток с толщиной эндометрия менее 5 мм и от 5 до 7 мм вероятность наступления беременности была ниже по сравнению с пациентками с толщиной эндометрия 7 мм и более.

2. У пациенток с рецидивами невынашивания беременности, на фоне истончения эндометрия (М-эхо 5,4±0,6 мм против 8,6±2,7 мм в группе сравнения) отмечены эхо-неоднородные изменения (59,2%), несоответствие структуры эндометрия дню менструального цикла (40,8%). Изучение кровотока в сосудах матки при цветной доплерографии показало снижение визуализации аркуатных и радиальных артерий, базальных - в 1,5 раза (60±9,1% против 90,0±6,9%, p<0,05) и спиральных артерий в 4,5 раза (20±7,4% против 90,0±6,9%, p<0,01); отмечались высокие значения сосудистого сопротивления в спиральных артериях - пульсационный индекс PI (1,43±0,04 против 2,0±0,09, p<0,05).

3. Транскрипционный анализ эндометрия показал, что при рецидивах неудач имплантации и «тонком» эндометрии экспрессия CXCL1 (p=0,005) и C4BPA (p=0,03) генов эндометрия значительно снижена, использование комбинации двух маркеров (C4BPA + CXCL1) позволяет хорошо различать пациенток с рецидивами неудач имплантации и фертильных женщин (AUC=0,806). У пациентов с рецидивами потери беременности были

установлены значимые обратные умеренные корреляции между *CXCL1* и протромбиновым временем ($\rho = -0,456$, $p = 0,04959$) и прямая умеренная корреляция между *CXCL1* и активированным частичным тромбопластиновым временем ($\rho = 0,587$, $p = 0,0083$). При рецидивах неудач имплантации и «тонким» эндометрием экспрессия генов IL-15 была значительно снижена по сравнению с пациентками с рецидивами потери беременности (log2-кратное изменение = 0,92, $p = 0,023$ для IL-15).

4. По нашим результатам исследования принадлежность к группе с толщиной эндометрия < 5 мм ассоциировалась с более низкой вероятностью наступления беременности (OR=0,595, 95% ДИ [0,524-0,676]) по сравнению с группой 3 с толщиной эндометрия > 7 мм. Принадлежность к группе с толщиной ≥ 5 и ≤ 7 мм эндометрия ассоциировалась с более низкой вероятностью наступления беременности (OR=0,670, 95% ДИ [0,591-0,761]) по сравнению с группой 3 с толщиной эндометрия > 7 мм. По итогам реализации данного методологического подхода в финальную версию прогностического алгоритма были включены 2 маркера: «снижении экспрессия *CXCL1* ($p = 0,005$) и *C4BPA* ($p = 0,03$) генов эндометрия», «уровень экспрессии IL-15». Суммарное количество клинических наблюдений, вошедших в анализ, составило 53 случаев. Основываясь на совокупности статистически значимых маркеров факторов риска репродуктивных потерь и экспрессии выбранных генов биоптата эндометрия в период «имплантационного окна», был разработан алгоритм, позволяющий прогнозировать вероятность успешной имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на:

- V Международном научно-образовательном форуме «Ана мен бала», доклад «Факторы риска неудачных имплантации» (Алматы, 19 мая 2022);
- Международном Конгресс «Global Health», посвященный 25-летию со дня основания Казахского медицинского университета «ВШОЗ» и подписания Соглашения между Европейское региональное бюро ВОЗ и Министерством Здравоохранения Республики Казахстан, постерный доклад «Факторы риска репродуктивных потерь» (Алматы, 19 мая 2022);
- XXVIII Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». Оценка гемодинамики сосудов матки у пациенток с рецидивами невынашивания, ассоциированными с синдромом «тонкого эндометрия» (Москва, 6-8 апреля 2022);
- I Конгресс акушеров-гинекологов Казахстана «Отбасы денсаулығы - Қазақстанның болашағы», доклад «Молекулярные подходы к диагностике рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности» (Алматы, 31 марта 2023);
- Конференция ВШОЗ «Наука и молодежь», доклад «Молекулярная диагностика рецептивности эндометрия при репродуктивных потерях» (Алматы, 25.04.2023);
- XVII Международный конгресс по репродуктивной медицине. Мониторинг результативности экстракорпорального оплодотворения в системе ОСМС (Москва, 17-20 января 2023);
- II Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Наука и молодежь: конференция по качеству медицинской помощи и медицинской грамотности, доклад «Толщина эндометрия как предиктор исхода беременности в программах ВРТ» (Алматы, 12.04.2024);
- Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы службы родовспоможения Республики Казахстан: проблемы и решения», доклад «Прогностическая ценность толщины эндометрия при исходах беременности» (Алматы, 16.05.2024).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 8 научных трудов, в том числе:

- 2 статьи в издании, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования;

- 4 статьи в изданиях, индексируемых в информационной системе Scopus, из них 2 статьи в издании Scopus CiteScore 3.6, перцентиль 72% в Acta Biomedica, (2023); 1 статья в издании Scopus CiteScore 4.7, перцентиль 62% в Diagnostics, 1 статья в издании Scopus CiteScore 4.5, перцентиль 75% в Journal of Clinical Medicine
- 2 тезиса в сборнике зарубежной и международной конференций;
- Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №52487 от 11 декабря 2024 года. Название объекта: Алгоритм ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе на основании клиничко-инструментальных данных и транскриптомного анализа биоптата эндометрия (Приложение В). 3 акта внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность организаций здравоохранения.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность «Научном центре акушерства гинекологии и перинатологии», акт внедрения №6-21 от 19.10.2023г., №1-15 от 10.01.2025г., «Городском центре репродукции человека» №3-20 от 18.09.2023г., №3-21 от 18.09.2023г.

Личный вклад диссертанта состоит в разработке теоретической и методологической основы исследования, организации и проведении исследования, участии на всех этапах исследования, обработке статистических данных, написании всех разделов диссертации, анализе и обсуждении полученных результатов, формулировке основных положений, выносимых на защиту, а также в подготовке выводов и практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа выполнена согласно установленным правилам, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, списка литературы из 133 источников. Диссертация изложена на страницах компьютерного текста, оформленного с соблюдением необходимых стандартов, содержит 21 таблиц и 10 изображений.

**Мошкалова Гаухар Надирбековнаның 8D10141 -«Медицина» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін ізденуге арналған «Репродуктивті шығыны бар әйелдердегі эндометрийдің рецептивтілігінің бұзылысының патогенетикалық аспектілері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына
АННОТАЦИЯ**

Зерттеудің өзектілігі:

Адамның ұрпақты болу және эмбриологиясының Еуропалық қоғамының (ESHRE) мәліметтері бойынша репродуктивті проблемалар репродуктивті жастағы барлық жұптардың шамамен алтыдан біріне әсер ететін маңызды әлемдік мәселе болып табылады (Ferraretti et al. 2011) . Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметтері бойынша, дүние жүзінде бедеуліктің таралуы 15%-ға жеткен және төмендеу белгілерін көрсетпейді (Gellersen and Brosens 2014) . Ерте репродуктивті шығындардың себептерінің арасында «жатыр факторы» түсінігін ерекшелеп алсақ, ол эндометрияның жұқаруы, жатырдың тамырлы қабатындағы рецептивтіліктің және гемодинамиканың бұзылуына байланысты «жетілмегендік» болып табылады. Ерте репродуктивті шығындардың себептерінің бірі «жатыр факторы» болып табылады, оған эндометрияның жұқаруы, жатырдың қан тамырлары жүйесіндегі қабылдану қабілеті мен гемодинамикасының бұзылуына байланысты оның «жетілмеуі» жатады (Mahajan and Sharma 2016) . Қайталанатын имплантация сәтсіздіктері түріндегі репродуктивті шығындар ЭКҰ бағдарламаларында 50%-дан астамға жетеді. Бағдарламалардың тиімділігіне теріс әсер ететін факторларды зерттеу өте өзекті болып табылады (Yuan et al. 2016).

Бүгінгі таңда созылмалы эндометриттегі өзекті мәселе - эндометриялық рецептивтіліктің басылуымен байланысты имплантация механизмдерінің бұзылуы (Эдвардс 2006) болып табылады. Эндометрияның қалыпты прегравидалық күйін сипаттайтын морфологиялық, гемодинамикалық, ультрақұрылымдық, иммунологиялық және молекулалық-генетикалық параметрлердегі елеулі ауытқулар оның рецептивтілік қабілетінің төмендеуіне әкелуі мүмкін (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. 2016) . Эндометриялық гомеостаздың аталған параметрлері индукцияланған жүктіліктің басталуын болжау үшін де, эндометрийдің қасиеттерін жақсартуға бағытталған кез келген терапияның тиімділігін бақылау үшін де пайдаланылуы мүмкін эндометриялық рецептивтіліктің маркерлері ретінде қарастырылуы мүмкін (Kasius et al. 2014) . Жатырдың имплантациялану қабілетін болжауда ультрадыбыстық диагностиканың рөлі жоғары ажыратымдылықтағы ультрадыбыстық технологияны қолдану есебінен артты. Эндометрияның қалыңдығын, эндометрияның құрылымын, түрлі-түсті доплерлік және көлемін өлшеу эндометриялық рецептивтіліктің инвазивті емес маркерлері ретінде ұсынылды (Khan, Shaikh, and Ratnani 2016).

Эндометрийдің қабылдау қабілетінің бұзылуымен байланысты ЭКҰ бағдарламаларында өздігінен түсік түсу немесе қайталанатын имплантация сәтсіздіктеріне байланысты репродуктивті шығындар мәселесі өзекті болып табылады, дені сау әйелдерде эндометрийдің рецептивті фазасында әртүрлі сигналдық жолдар мен мета-сигнатураларды білдіретін гендердің үлкен саны дифференциалды түрде көрсетіледі (Enciso et al.2018) . Дегенмен көп зерттеушілер жиі кездесетін гендер үшін әрі қарай талдауға пайдалануды ұсынды (Altmäe et al. 2017) (Xu et al. 2022) .

Гендік онтология талдауы ең көп таралған метасигнатуралар иммундық жауап гендер, соның ішінде қабынуға қарсы сигнал беру каскады (СХС мотиві химокин лиганд 8 (CXCL8) және СХС мотиві химокин лиганд 1 (CXCL1)), комплемент каскады (комплемент 4-байланыстыратын иммундық жүйе (С, абнормалық В-бейімделу) ақуызы) екенін көрсетті лейкин 15 (IL-15) , жүрек және жүйке қыртысынан алынған транскрипт 2 (HAND2) және интерферон гаммасы (INFG) , тамырлы пролиферация (тамырлық эндотелий өсу факторы В (VEGF-B)) , жасушадан тыс матрицаның ыдырауы және тіндердің қайта құрылуы (ММidatrix metallopetin) (MM10) гипоксантинфосфорибозилтрансфераза 1 (HPRT1) және жасуша адгезиясы (tenascin C (TNC)) (Azizi et al. 2018; Harrity et al. 2018; Lédée et al. 2011;

Li et al. 2012; Lv et al. 2022; Murata et al. immunos 1, INFG, C4BPA, VEGFB, HAND2 және IL15) таңдалды, олардың белсенділігі дені сау әйелдерде эндометрийдің рецептивті фазасында жоғарылады. Сонымен қатар, олардың екеуі C4BPA және CXCL1 әйелдерде сәтсіз имплантацияның төмендеуін көрсетті (Kurmanova et al. 2024). Бұл транскриптомдардың экспрессиясының төмендеуі жіңішке эндометриймен табиғи және жасанды жүктілік циклдерінде имплантацияның сәтсіздігін көрсетеді деп болжанады. Бұл зерттеуде жіңішке эндометрий жағдайында қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар емделушілерде таңдалған гендердің төмендеуі реттелуі байқала ма деген сұрақ қойылды.

Цитокиндер мен хемокиндерді өндіруге, секрецияға, интерлейкиндік сигнализацияға, жасушаның дифференциациясына және жетілуіне байланысты транскрипция факторларына, сондай-ақ жасуша бетінің ақуыздарына қатысатын иммундық жауап гендерін зерттеу созылмалы эндометрит кезіндегі патологиялық жағдайлардың диагностикасын түсіну үшін іргелі болады. Бұл нәтижелер имплантация сәтсіздігі және үйреншікті түсіктері бар емделушілерде эндометриялық дисфункцияның биологиялық маркерлерін анықтауға көмектеседі, бұл ЭКҰ кезеңіне дейін оңалту терапиясының тәсілдерін жекелендіруге және қосалқы репродуктивті технологиялардың тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты: аспаптық және транскриптомиялық зерттеу әдістерін қолдана отырып, эндометрийді кешенді бағалау негізінде репродуктивті шығындары бар науқастарда эндометрийдің рецепторлық бұзылыстарының патогенетикалық аспектілерін меңгеру.

Зерттеу мақсаттары:

1. ЭКҰ бағдарламаларындағы имплантация сәтсіздігінің және үйреншікті түсіктің қауіп факторларын талдау және репродуктивті шығындардың негізгі предикторларының бірі ретінде эндометрия қалыңдығының болжамдық мәнін бағалау.

2. Үйреншікті түсік бар әйелдерде жатырдың эхографиялық ерекшеліктері және түрлі-түсті доплерометриялық қан тамырларының төзімділігінің көрсеткіштерін зерттеу.

3. ЭКҰ бағдарламаларында имплантацияның қайталанған сәтсіздігі және үйреншікті түсік бар науқастарда иммундық жауап гендерінің белсенділігіне транскрипциялық талдау жүргізу.

4. Клиникалық-аспаптық деректерге және эндометриялық биопсияның транскриптомдық талдауына негізделген репродуктивтік шығындары бар науқастарды жүргізу алгоритмін жасау.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Эндометрия қалыңдығының болжамдық мәні (7 мм-ден аз) алғаш рет жатырлық және жатырдан тыс жүктілік пен өздігінен түсік түсіру кезінде көрсетілді .

ЭКҰ бағдарламаларында қайталанатын имплантация сәтсіздіктері бар емделушілерде жүктіліктің қайталанатын шығыны бар науқастармен салыстырғанда IL-15 генінің экспрессиясының төмендеуі түрінде көрсетілді. Ұсынылған деректер жаңа және алдын алу стратегияларын әзірлеу үшін теориялық негіз ретінде маңызды тәжірибелік маңызы бар.

Клиникалық және аспаптық деректерге және эндометрийдің биопсиясының транскриптомдық талдауына негізделген анамнезінде репродуктивті шығыны бар науқастарды жүргізу алгоритмі - ЭКҰ процедураларына дейін прегравидарлық дайындық үшін жаңа құрал әзірленді.

Диссертациялық жұмыстың тәжірибелік маңызы

Зерттеу нәтижесінде репродуктивті бұзылыстардағы «жіңішке эндометрийдің» маңыздылығы дәлелденді. Эндометриясы жіңішке әйелдерге жүктілік мүмкіндігінің төмендігі туралы, ал егер жүктілік орын алса, өздігінен түсік түсіру және жатырдан тыс жүктілік қаупінің жоғарылауы туралы хабардар ету ұсынылды.

Эндометрияның ультрадыбыстық және доплерографиялық зерттеуін жүргізгеннен кейін әйелдерде репродуктивті бұзылулардың себебін анықтау үшін C4BPA, CXCL, IL15 иммундық жауап гендерін экспрессиялау үшін эндометриялық биопсияны менструалдық циклдің 20-24 күндері «имплантация терезесі» уақытында (гормональды терапияны тағайындауынсыз) зерттеу ұсынылады.

«Имплантация терезесі» күндерінде қайталанатын репродуктивті шығындардың қауіп факторларын, аспаптық зерттеу деректерін және иммундық жауап гендерінің экспрессиясын зерттеу негізінде имплантацияның сәттілігін болжауға арналған алгоритм әзірленді, ол жүктілікке дейінгі дайындықтың жеке жоспарын құруға мүмкіндік береді. Осылайша ЭКҰ бағдарламаларының тиімділігін арттырады (авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтер енгізу туралы авторлық куәлік әзірленді: «Клиникалық-аспаптық мәліметтер және эндометрийдің биопсиясының транскриптомды сараптамасының нәтижесі негізінде анамнезінде репродуктивті шығындары бар науқастарды жүргізу алгоритмі» 2024 жылғы 11 желтоқсандағы № 52487).

Қорғауға ұсынылған негізгі ережелер

1. Клиникалық нәтижеге әсер ететін көптеген факторлардың ішінде эндометрияның қалыңдығы жатырлық жүктілік, жатырдан тыс жүктілік және өздігінен түсік түсіру үшін маңызды және тәуелсіз факторлардың бірі болып табылады. Эндометрийдің қалыңдығы 7 мм-ден төмен болса, жүктілік ықтималдығын азайтып қана қоймайды, сонымен қатар өздігінен түсік түсу және жатырдан тыс жүктілік ықтималдығын арттырады.

2. Рецептивтік эндометрийдің қалыптасуындағы иммундық жауап гендерінің рөлі туралы заманауи тұжырымдаманы толықтыратын заңдылық анықталды. «Жіңішке эндометрийі» бар емделушілерде қосымша репродуктивті технологиялары бағдарламаларындағы имплантация сәтсіздіктерінің ықтимал себептері С4ВРА, CXCL1 және IL-15 иммундық жауап гендерінің экспрессиясының төмендеуі болуы мүмкін, бұл эндометрийдің имплантация қабілетінің бұзылуының пайда болуы салдарынан эндометрияның рецептивтілік қабілетінің төмендеуін көрсетеді.

3. Клиникалық-анамнездік және иммуногенетикалық предикторларды қолдана отырып «жіңішке эндометрийі» салдарынан бедеулігі бар науқастарда имплантация сәтсіздігі қауіпін болжаудың жасалған тиімді алгоритмі қауіп тобын анықтаумен жүктілікке дейінгі дайындықты жүргізу кезінде ескеру қажет.

Қорытындылар:

1. ЭКҰ процедурасының сәтті өту мүмкіндігі келесі факторларға байланысты: бедеуліктің 10 жасқа дейінгі ұзақтығы (88%), 34 жасқа дейінгі кіші жас (54%), түтік факторының болуы 74,2% дейін. Логистикалық регрессиялық талдаудың нәтижелері эндометрияның қалыңдығы 7 мм-ден төмен жүктіліктің ықтималдығын төмендететінін және өздігінен түсік түсіру және жатырдан тыс жүктілік ықтималдығын арттыратынын көрсетті. Эндометрияның қалыңдығы 5 мм-ден аз және 5-тен 7 мм-ге дейінгі пациенттерде жүктілік ықтималдығы эндометрия қалыңдығы 7 мм немесе одан да көп науқастармен салыстырғанда төмен болды.

2. Қайталанатын түсіктері бар науқастарда эндометрияның жұқаруы фонында (салыстырмалы топта М-эхо $5,4 \pm 0,6$ мм, $8,6 \pm 2,7$ мм), эхо-гетерогенді өзгерістер (59,2%) және эндометрия құрылымы мен етеккір циклінің арасындағы сәйкессіздік (%) 40,8. Түсті доплерографиялық ультрадыбысты қолдану арқылы жатыр тамырларындағы қан ағымын зерттеу төмендегенін көрсетті визуализациялар доға тәрізді және радиалды артериялар, базальды артериялар - 1,5 есе ($60 \pm 9,1\%$ қарсы $90,0 \pm 6,9\%$, $p < 0,05$) және спиральды артериялар - 4,5 есе ($20 \pm 7,4\%$ қарсы $90,0 \pm 6,9\%$, $p < 0,01$); Спиральды артериялардағы тамыр кедергісінің жоғары мәндері атап өтілді - пульсация индексі PI ($1,43 \pm 0,04$ қарсы $2,0 \pm 0,09$, $p < 0,05$).

3. Эндометрияның транскрипциялық талдауы қайталанатын имплантация сәтсіздігі және «жұқа» эндометрия жағдайында CXCL1 ($p=0,005$) және С4ВРА ($p=0,03$) эндометриялық гендердің экспрессиясы айтарлықтай төмендейтінін көрсетті, екі маркердің комбинациясын қолдану (С4ВРА + имплантацияның сәтсіздігімен емделушілер арасында CXCL1 $p=0,005$ мүмкіндік береді) (806). Жүктіліктің қайталанатын жоғалуы бар емделушілерде CXCL1 мен протромбин уақыты ($\rho = -0,456$, $p = 0,04959$) арасында айтарлықтай кері орташа корреляция және CXCL1 мен белсендірілген ішінара тромбопластин уақыты ($\rho = 0,587$, $p = 0,008$) арасындағы тікелей орташа корреляция анықталды. Қайталанатын имплантация сәтсіздігі және жұқа эндометриясы бар емделушілерде IL-15 генінің экспрессиясы

жүктіліктің қайталама жоғалуы бар емделушілерге қарағанда айтарлықтай төмендеді (\log_2 еселік өзгеріс = 0,92, ІІ-15 үшін $p = 0,023$).

4. Біздің зерттеу нәтижелерімізге сәйкес, эндометрияның қалыңдығы <5 мм болатын топқа жататындығы эндометрия қалыңдығы >7 мм болатын 3-топпен салыстырғанда жүктіліктің төмен ықтималдығымен (OR=0,595, 95% CI [0,524-0,676]) байланысты болды. Эндометрия қалыңдығы ≥ 5 және ≤ 7 мм топқа жататын эндометрия қалыңдығы >7 мм 3-топпен салыстырғанда жүктіліктің төмен ықтималдығымен (OR = 0,670, 95% CI [0,591-0,761]) байланысты болды. Осы әдістемелік тәсілді жүзеге асыру нәтижелері бойынша болжамдық алгоритмнің соңғы нұсқасына 2 маркер енгізілді: «CXCL1 ($p=0,005$) және C4BPA ($p=0,03$) эндометриялық гендердің экспрессиясының төмендеуі», «ІІ-15 экспрессиясының деңгейі». Талдауға енгізілген клиникалық бақылаулардың жалпы саны 53 жағдайды құрады. Репродуктивті жоғалту қауіп факторларының статистикалық маңызды маркерлерінің жиынтығы және «имплантация терезесі» кезінде эндометриялық биопсиядан таңдалған гендердің экспрессиясы негізінде эмбриондарды ауыстыру арқылы экстракорпоралды ұрықтандыру циклдерінде сәтті имплантация ықтималдығын болжауға мүмкіндік беретін алгоритм әзірленді.

Жұмысты апробациялау

Жұмыстың негізгі ережелері баяндалып, талқыланды:

- «Ана мен бала» халықаралық ғылыми-білім беру форумы, «Сәтсіз имплантацияның тәуекел факторлары» баяндамасы (Алматы, 19 мамыр 2022 ж.);

- Халықаралық конгресс «Global Health», құрылғанына 25 жыл толуына арналған «KSPH» Қазақстан медицина университеті және ДДҰ Еуропалық аймақтық бюросы мен Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі арасындағы Келісімге қол қою, «Репродуктивті жоғалтулардың қауіп факторлары» атты постерлік презентация (Алматы, 19 мамыр 2022 ж.);

- «Менархедан менопаузаға дейінгі әйелдер денсаулығының эпицентріндегі амбулаториялық-емханалық көмек» халықаралық қатысумен XXVIII Бүкілресейлік конгресі. Жіңішке эндометрий синдромымен байланысты қайталанатын түсіктері бар науқастарда жатырдың қан тамырлық гемодинамикасын бағалау (Мәскеу, 6-8 сәуір 2022 ж.);

- Қазақстан акушер-гинекологтарының І конгресі «Отбасы денсаулығы – Қазақстанның болашағы», «Әдеттегі түсік кезінде эндометриялық рецепторлық диагностиканың молекулярлық тәсілдері» баяндамасы (Алматы, 31 наурыз 2023 ж.);

- «Ғылым және жастар» Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебінің конференциясы, «Репродуктивті шығындардағы эндометриялық рецептивтіліктің молекулярлық диагностикасы» баяндамасы (Алматы, 25.04.2023);

- Репродуктивті медицина бойынша XVII халықаралық конгресс. «Міндетті медициналық сақтандыру жүйесінде экстракорпоралды ұрықтандырудың тиімділігін бақылау» (Мәскеу, 2023 жылғы 17-20 қаңтар);

- II «Ғылым және жастар: медициналық көмек сапасы және медициналық сауаттылық бойынша конференция» жас ғалымдардың халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы, «Эндометрияның қалыңдығы АРТ бағдарламаларындағы жүктілік нәтижесінің болжаушысы ретінде» баяндамасы (Алматы, 12.04.2024);

- «Қазақстан Республикасындағы акушерлік қызметтің өзекті мәселелері: проблемалары мен шешімдері» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы, «Жүктілік нәтижелеріндегі эндометрия қалыңдығының болжамдық мәні» баяндамасы (Алматы, 16.05.2024 ж.).

Жарияланымдар

Диссертация тақырыбы бойынша 8 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

Ғылым және жоғары білім министрлігінің ғылым және жоғары білім сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымда - 2 мақала ;

-Scopus ақпараттық жүйесінде индекстелген жарияланымдардағы - 4 мақала , оның ішінде Scopus басылымында 2 мақала CiteScore 3.6, 72% центиль Acta Biomedica , (2023); Scopus

басылымында 1 мақала CiteScore 4.7, 62% процентиль Diagnostics, 1 мақала Scopus CiteScore 4.5, 75% процентиль Journal of Clinical Medicine

- Шетелдік және халықаралық конференциялар жинағына арналған 2 тезис ;
- Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізміне мәліметтерді енгізу туралы 2024 жылғы 11 желтоқсандағы № 52487 куәлік. Объектінің атауы: «Клиникалық-аспаптық деректерге және эндометриялық биопсияның транскриптомдық талдауына негізделген репродуктивті шығын тарихы бар науқастарды жүргізу алгоритмі (Қосымша В). Денсаулық сақтау ұйымдарының тәжірибелік қызметіне ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижелерін енгізудің 3 актісі.

Нәтижелерді тәжірибеге енгізу

Зерттеу нәтижелері Акушерия, гинекология және перинатология ғылыми орталығының тәжірибелік қызметіне енгізілді, 19.10.2023 ж. № 6-21, 10.01.2025 ж. № 1-15, енгізу актілері. Қалалық адам ұрпақты өрбіту орталығының тәжірибелік қызметіне енгізілді, 18.09.2023ж., № 3-20, 18.09.2023ж., №3-21, енгізу актілері.

Диссертанттың жеке үлесі зерттеудің теориялық және әдістемелік негіздерін әзірлеу, зерттеуді ұйымдастыру және жүргізу, зерттеудің барлық кезеңдеріне қатысу, статистикалық деректерді өңдеу, диссертацияның барлық бөлімдерін жазу, алынған нәтижелерді талдау және талқылау, қорғауға ұсынылған негізгі ережелерді тұжырымдау, сондай-ақ қорытындылар мен тәжірибелік ұсыныстарды дайындаудан тұрады.

Диссертацияның көлемі және құрылымы

Диссертациялық жұмыс белгіленген ережелерге сәйкес орындалды, кіріспеден, әдебиеттік шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, өз зерттеулерінің нәтижелерінен, қорытындыдан, 133 дереккөзден алынған әдебиеттер тізімінен тұрады. Диссертация талап етілетін стандарттарға сәйкес пішімделген компьютерлік мәтін беттерінде 21 кесте және 10 сурет бар.

ABSTRACT
of the dissertation work of
Moshkalova Gaukhar Nadirbekovna on the topic:
«Pathogenetic aspects of endometrial receptivity disorder in patients with reproductive losses», submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the educational program 8D10141 – " Medicine "

Relevance of the study:

According to the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), reproductive problems are a significant global problem, affecting about one sixth of all couples of reproductive age (Ferraretti et al. 2011) . According to the World Health Organization (WHO), the prevalence of infertility in the world reaches 15% and shows no signs of decreasing (Gellersen and Brosens 2014) . Among the causes of early reproductive losses, the concept of "uterine factor" should be highlighted, which is represented by thinning of the endometrium, "immaturity" due to impaired receptivity and hemodynamics in the vascular bed of the uterus. One of the causes of early reproductive losses is the "uterine factor", which includes thinning of the endometrium, its "immaturity" due to impaired receptivity and hemodynamics in the vascular system of the uterus (Mahajan and Sharma 2016) . Reproductive losses in the form of recurrent implantation failures reach more than 50% in in vitro fertilization (IVF) programs. The study of factors that have a negative impact on the effectiveness of programs is extremely relevant (Yuan et al . 2016) .

Today, a pressing problem in chronic endometritis is the disruption of implantation mechanisms associated with suppression of endometrial receptivity (Edwards 2006) . Significant deviations in morphological, hemodynamic, ultrastructural, immunological and molecular genetic parameters characterizing the normal pregravid state of the endometrium can cause a decrease in its receptivity (Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A. 2016) . The listed parameters of endometrial homeostasis can potentially be considered as markers of endometrial receptivity, which can be used both to predict the onset of induced pregnancy and to monitor the effectiveness of any therapy aimed at improving the properties of the endometrium (Kasius et al. 2014) . The role of ultrasound diagnostics in predicting the implantation capacity of the uterus has increased due to the use of high-resolution ultrasonographic technology. Measurement of endometrial thickness, endometrial structure, color Doppler ultrasound, and volume measurements have been proposed as noninvasive markers of endometrial receptivity (Khan, Shaikh, and Ratnani 2016).

The problem of reproductive losses due to spontaneous miscarriage or recurrent implantation failures in IVF programs associated with impaired endometrial receptivity is relevant. In the receptive phase of the endometrium in a healthy woman, a large number of genes representing various signaling pathways and meta-signatures are differentially expressed (Enciso et al. 2018) (Messouadi et al. 2019) . However , many researchers suggested use most often encountered genes For further analysis (Altmäe et al. 2017) (Xu et al. 2022) .

Gene ontology analysis revealed that the most common metasignatures were immune response genes, including the proinflammatory signaling cascade (CXC motif chemokine ligand 8 (CXCL8) and CXC motif chemokine ligand 1 (CXCL1)), complement cascade (complement component 4 binding protein alpha (C4BPA)) , abnormal activation of the innate and adaptive immune systems (interleukin 15 (IL-15) , cardiac and neural crest derived transcript 2 (HAND2) , and interferon gamma (INFG)) , vascular proliferation (vascular endothelial growth factor B (VEGF-B)) , extracellular matrix degradation and tissue remodeling (matrix metalloproteinase 10 (MMP10)) , purine nucleotide generation (hypoxanthine phosphoribosyl transferase 1 (HPRT1)) and cell adhesion (tenascin C (TNC)) (Azizi et al. 2018; Harrity et al. 2018; Lédée et al. 2011; Li et al. 2012; Lv et al. 2022; Murata et al. 2020; Xu et al. 2022) . In our study, we selected 5 immune response genes (CXCL1, INFG, C4BPA, VEGFB, HAND2, and IL15) whose activity was increased in the receptive phase of the endometrium in healthy women. In addition, two of them, C4BPA and

CXCL1 showed down-regulation in women with implantation failure (Kurmanova et al. 2024) . It is expected that decreased expression of these transcriptomes will be indicative of implantation failure in natural as well as artificial pregnancy cycles with thin endometrium. The present study asked whether down-regulation of selected genes would be observed in case of thin endometrium in patients with repeated implantation failure.

Thus, the study of immune response genes involved in cytokine and chemokine production, secretion, interleukin signaling and transcription factors during cell differentiation and maturation, as well as cell surface proteins will be fundamental to understanding the diagnostics of pathological conditions in chronic endometritis. These results will facilitate the identification of biological markers of endometrial dysfunction in patients with implantation failure and recurrent miscarriage, which will allow personalizing approaches to rehabilitation therapy before the IVF stage and improving the effectiveness of assisted reproductive technologies.

The purpose of the research: study of the pathogenetic aspects of endometrial receptivity disorders in patients with reproductive losses based on a comprehensive assessment of the endometrium using instrumental and transcriptomic research methods.

Research objectives:

1. To analyze the risk factors for implantation failure in IVF programs and habitual miscarriage and to evaluate the prognostic value of endometrial thickness as one of the main predictors of reproductive losses.
2. To study the features of the echographic picture and the indicators of uterine vascular resistance using color Doppler ultrasound in women with miscarriage.
3. Conduct a transcriptional analysis of the activity of immune response genes in patients with recurrent implantation failures in IVF programs and miscarriages.
4. To develop an algorithm for managing patients with a history of reproductive losses based on clinical and instrumental data and transcriptome analysis of endometrial biopsy.

Scientific novelty of the research

The prognostic value of endometrial thickness (less than 7 mm) in the occurrence of intra- and ectopic pregnancy and spontaneous miscarriage has been demonstrated for the first time, .

For the first time, pathogenetic aspects of endometrial receptivity disorder have been shown in the form of decreased expression of the C4BPA+CXCL1 gene combination in the endometrium of patients with recurrent implantation failures and with a “thin endometrium” in comparison with fertile patients, as well as decreased expression of the IL-15 gene in patients with recurrent implantation failures in IVF programs compared with patients with recurrent pregnancy loss. These data are new and have important practical significance as a theoretical basis for the development of preventive strategies.

It has been developed for pre-gravid preparation before IVF procedures – an algorithm for managing patients with a history of reproductive losses based on clinical and instrumental data and transcriptome analysis of endometrial biopsy.

Practical significance of the dissertation work

The study substantiated the importance of "thin endometrium" in reproductive dysfunctions. It was suggested that women with thin endometrium be informed about their lower chances of conception, and in case of conception - about the increased risk of spontaneous abortion and ectopic pregnancy.

To clarify the cause of reproductive disorders in women after conducting an ultrasound and Doppler study of the endometrium, it is advisable to study the endometrial biopsy for the expression of the immune response genes C4BPA, CXCL, IL15 during the implantation window from day 20-24 of the menstrual cycle (without prescribing hormonal therapy) in order to identify a decrease in endometrial receptivity.

An algorithm has been developed for predicting the success of implantation based on a study of risk factors for recurrent reproductive losses , instrumental research data and the expression of immune response genes during the days of the “implantation window”, which allows for the creation of a personalized pre-pregnancy preparation plan and thus increases the effectiveness of IVF programs ((Certificate of entering information into the state register of rights to objects protected

by copyright: “Algorithm for managing patients with reproductive losses in anamnesis based on clinical and instrumental data and transcriptome analysis of endometrial biopsy” No. 52487 dated December 11, 2024).

The main provisions submitted for protection

1. Among the many factors affecting the clinical outcome, endometrial thickness is one of the important and independent factors for intrauterine pregnancy, ectopic pregnancy and spontaneous abortion. The endometrial thickness value below 7 mm not only reduces the probability of pregnancy, but also increases the probability of spontaneous abortion and ectopic pregnancy.

2. A pattern has been identified that complements the modern concept of the role of immune response genes in the formation of receptive endometrium. Possible causes of implantation failures in ART programs in patients with a "thin endometrium" may be reduced expression of immune response genes C4BPA, CXCL1 and IL-15, reflecting a decrease in endometrial receptivity and, as a consequence, the formation of disorders of endometrial implantation capacity.

3. An effective algorithm for predicting the risk of implantation failure in patients with infertility due to “thin endometrium” has been developed using clinical, anamnestic and immunogenetic predictors, with the definition of the risk group, which should be kept in mind when conducting pre-pregnancy preparation.

Results:

1. The chances of a successful IVF procedure depend on the following factors: duration of infertility up to 10 years (88%), younger age up to 34 years (54%), presence of tubal factor up to 74.2%. The results of logistic regression analysis showed that endometrial thickness below 7 mm decreased the probability of pregnancy and increased the probability of spontaneous abortion and ectopic pregnancy. Patients with endometrial thickness below 5 mm and from 5 to 7 mm had a lower probability of pregnancy compared to patients with endometrial thickness of 7 mm or more.

2. In patients with recurrent miscarriages, against the background of endometrial thinning (M-echo 5.4 ± 0.6 mm versus 8.6 ± 2.7 mm in the comparison group), echo-heterogeneous changes (59.2%), and a discrepancy between the structure of the endometrium and the day of the menstrual cycle (40.8%) were noted. A study of blood flow in the uterine vessels using color Doppler ultrasonography showed a decrease in visualizations arcuate and radial arteries, basal arteries - by 1.5 times ($60 \pm 9.1\%$ versus $90.0 \pm 6.9\%$, $p < 0.05$) and spiral arteries by 4.5 times ($20 \pm 7.4\%$ versus $90.0 \pm 6.9\%$, $p < 0.01$); high values of vascular resistance were noted in spiral arteries - pulsatility index PI (1.43 ± 0.04 versus 2.0 ± 0.09 , $p < 0.05$).

3. Transcriptional analysis of the endometrium showed that in patients with recurrent implantation failures and “thin” endometrium, the expression of CXCL1 ($p=0.005$) and C4BPA ($p=0.03$) endometrial genes is significantly reduced; the use of a combination of two markers (C4BPA + CXCL1) allows for good discrimination between patients with recurrent implantation failures and fertile women (AUC=0.806). In patients with recurrent pregnancy loss, significant inverse moderate correlations were found between CXCL1 and prothrombin time ($\rho=-0.456$, $p=0.04959$) and a direct moderate correlation between CXCL1 and activated partial thromboplastin time ($\rho=0.587$, $p=0.0083$). In patients with recurrent implantation failure and thin endometrium, IL-15 gene expression was significantly reduced compared to patients with recurrent pregnancy loss (\log_2 -fold change = 0.92, $p=0.023$ for IL-15).

4. According to our study results, belonging to the group with endometrial thickness < 5 mm was associated with a lower probability of pregnancy (OR=0.595, 95% CI [0.524-0.676]) compared to group 3 with endometrial thickness > 7 mm. Belonging to the group with endometrial thickness ≥ 5 and ≤ 7 mm was associated with a lower probability of pregnancy (OR=0.670, 95% CI [0.591-0.761]) compared to group 3 with endometrial thickness > 7 mm. Based on the results of implementing this methodological approach, 2 markers were included in the final version of the prognostic algorithm: “decreased expression of CXCL1 ($p=0.005$) and C4BPA ($p=0.03$) endometrial genes”, “level of IL-15 expression”. The total number of clinical observations included in the analysis was 53 cases. Based on a set of statistically significant markers of risk factors for reproductive losses and the expression of selected genes in endometrial biopsy during the

"implantation window", an algorithm was developed that allows predicting the probability of successful implantation in in vitro fertilization cycles with embryo transfer.

Approbation of the work

The main provisions of the work were reported and discussed at:

- V International scientific and educational forum "Ana men bala", report "Risk factors for unsuccessful implantation" (Almaty, May 19, 2022);
- International Congress "Global Health", dedicated to the 25th anniversary of its foundation Kazakhstan Medical University "KSPH" and the signing of the Agreement between the WHO Regional Office for Europe and the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, poster presentation "Risk factors for reproductive losses" (Almaty, May 19, 2022);
- XXVIII All-Russian Congress with international participation "Outpatient polyclinic care at the epicenter of women's health from menarche to menopause". Evaluation of uterine vessel hemodynamics in patients with recurrent miscarriage associated with "thin endometrium" syndrome (Moscow, April 6-8, 2022);
- I Congress of Obstetricians and Gynecologists of Kazakhstan "Otbasy Densaulygy - Kazakstannyn Bolashagy", report "Molecular approaches to the diagnosis of endometrial receptivity in habitual miscarriage" (Almaty, March 31, 2023);
- Conference of the Higher School of Public Health "Science and Youth", report "Molecular diagnostics of endometrial receptivity in reproductive losses" (Almaty, 04/25/2023);
- XVII International Congress on Reproductive Medicine. Monitoring the effectiveness of in vitro fertilization in the compulsory medical insurance system (Moscow, January 17-20, 2023);
- II International scientific and practical conference of young scientists "Science and youth: conference on the quality of medical care and medical literacy", report "Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcome in ART programs" (Almaty, 12.04.2024);
- International scientific and practical conference "Current issues of obstetric services in the Republic of Kazakhstan: problems and solutions", report "Prognostic value of endometrial thickness in pregnancy outcomes" (Almaty, 05/16/2024).

Publications

On the topic of the dissertation, 8 scientific papers have been published, including:

- 2 articles in a publication recommended by the Committee for Quality Assurance in Science and Higher Education of the Ministry of Science and Higher Education ;
- 4 articles in publications indexed in the Scopus information system , including 2 articles in the Scopus publication CiteScore 3.6, 72% percentile Acta Biomedica , (2023); 1 article in Scopus CiteScore 4.7, 62% percentile Diagnostics , 1 article in Scopus CiteScore 4.5, 75th percentile in Journal of Clinical Medicine
- 2 abstracts for the collection of foreign and international conferences;
- Certificate of entering information into the state register of rights to objects protected by copyright No. 52487 dated December 11, 2024. Name of the object: Algorithm for managing patients with a history of reproductive losses based on clinical and instrumental data and transcriptome analysis of endometrial biopsy (Appendix B). 3 acts of implementing the results of research work in the practical activities of healthcare organizations.

Implementation of results into practice

The results of the study have been implemented in the practical activities of the Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, implementation act No. 6-21 of 10/19/2023, No. 1-15 of 01/10/2025, City Center for Human Reproduction No. 3-20 of 09/18/2023, No. 3-21 of 09/18/2023.

Personal contribution of the dissertation candidate consists of developing the theoretical and methodological basis of the research, organizing and conducting the research, participating in all stages of the research, processing statistical data, writing all sections of the dissertation, analyzing and discussing the results obtained, formulating the main provisions submitted for defense , as well as preparing conclusions and practical recommendations.

Volume and structure of the dissertation

The dissertation work is completed in accordance with the established rules and consists of an introduction, literature review, research materials and methods, results of own research, conclusion, and a list of references from 133 sources. The dissertation is presented on pages of computer text, formatted in accordance with the required standards, contains 21 tables and 10 images.