

На правах рукописи

Марина

Маринова Ольга Анатольевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
ПРИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ И СОЧЕТАННЫХ ФОРМАХ
ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Трубникова Лариса Игнатьевна

Официальные оппоненты:

Петров Юрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 2, заведующий кафедрой;

Ордянец Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института, профессор.


Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «02» июня 2026 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.03 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.03
доктор медицинских наук,
профессор

 Карахалис Людмила Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы научного исследования. Социально-демографические тенденции и развитие технологий стимулировали спрос на экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), что повлияло на репродуктивное поведение населения. При этом использование современных методов восстановления фертильности, включая ЭКО, имеет низкую эффективность, составляя около 1/3 успешных циклов (Регистр Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ), 2023), что усугубляет демографическую проблему и требует изучения и объективного прогнозирования исходов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Степень разработанности темы исследования. Среди причин бесплодия лидирует трубно-перитонеальное (ТПБ) (25–77 %), за ним следует мужское (19,4 %) и ановуляторное (7,6 %). В современных условиях лидируют сочетанные формы (40,0 %). Чаще ТПБ сочетается с нарушением овуляции (18,2 %) и патологией матки (10,9 %) [Корнеева И.Е., 2023]. В многочисленных публикациях освещены некоторые вопросы патогенеза и методы лечения при ТПБ [Амирбекова Ж.Т., 2022; Субанова Г.А., 2025; Hao Hong-Juan M.D., 2023; Tjahyadi D., 2024; Pérez-Milán F., 2025; Lúcia G.V. Sousa, 2025]. Несмотря на успехи медицины, многие женщины с ТПБ остаются бездетными [Дикке Г.Б., 2016]. Дискуссионное звучание сохраняет проблема влияния тубэктомии на фолликулогенез [Cheng-Yu Ho, 2022; Li Jie, 2024; Zangmo R., 2024]. Противоречивые и неподтверждённые гипотезы авторов требуют разработки методики точной оценки прогноза восстановления фертильности у пациенток с ТПБ. Анализ структуры бесплодия даёт все больше подтверждений, что сочетанные формы встречаются у инфертильных пациенток [Беженарь В.Ф., 2020; Osada H., 2023; Kobayashi H., 2024]. Многофакторность затрудняет определение ведущих причин, поэтому актуален дифференцированный подход к ведению пациенток. Для повышения эффективности ВРТ необходимы универсальные факторы прогнозирования исходов.

Цель исследования: улучшить прогностические возможности наступления беременности у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия путём разработки и внедрения алгоритма лечебно-диагностических мероприятий для эффективного применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Задачи исследования:

1. Провести оценку клинико-anamнестических показателей у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия с целью создания модели прогноза исходов вспомогательных репродуктивных технологий.

2. Изучить клинико-anamнестические данные у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия, планирующих вспомогательные репродуктивные технологии, для обоснования принципов дифференцированной тактики диагностических и лечебных мероприятий.

3. Оценить возможности применения метода клиновидной дегидратации фолликулярной жидкости у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия для анализа основных патогенетических механизмов бесплодия.

4. Изучить содержание матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и её тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости и обосновать их патогенетическое влияние на поддержание воспалительных реакций и процессов склерозирования гонад.

5. Определить взаимосвязь уровней ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости и маркеров, полученных методом клиновидной дегидратации.

6. Обосновать дифференцированный подход, включающий комплекс диагностических и лечебных мероприятий по восстановлению репродуктивной функции у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия до применения программ вспомогательных репродуктивных технологий, и разработать современную компьютерную модель прогнозирования исходов ВРТ.

Научная новизна исследования:

1. Впервые получены новые данные о роли клинико-анамнестических факторов в развитии трубно-перитонеального и сочетанных форм женского бесплодия (трубно-перитонеального, ановуляторного и маточного) у пациенток, планирующих ВРТ. Низкие шансы на беременность при ВРТ у пациенток с ТПБ наблюдаются при: тубэктомии менее чем за 2 года до ВРТ в возрасте 32,5 (σ : 1,2) лет и старше; тубэктомии более чем за 2 года до ВРТ в возрасте 27,7 (σ : 1,7) – 32,4 (σ : 1,0) лет. Низкие шансы на наступление беременности имеют пациентки с сочетанными формами женского бесплодия (трубно-перитонеальное, ановуляторное, маточное) в возрасте 32,4 (σ : 3,0) лет и старше.

2. Впервые разработан дифференцированный подход к ведению пациенток на амбулаторном этапе при подготовке к ВРТ с точностью прогноза при ТПБ до 97,0 % (чувствительность 91,0 %, специфичность 96,0 %) и до 94,0 % при сочетанных формах женского бесплодия (чувствительность 72,0 %, специфичность 85,0 %).

3. Научно обоснован комплексный анализ клинико-анамнестических показателей с учётом особенностей морфологической картины фолликулярной жидкости, в ходе которого выявлена связь репродуктивных возможностей с нарушением перфузии яичников, воспалением и степенью фиброзных изменений.

4. Впервые по степени выраженности патологических процессов и глубине поражения описаны четыре типа фаций, полученных методом клиновидной дегидратации, имеющие характерные особенности системной организации и содержащие специфические патологические маркеры. Точность прогностической модели по морфологическим маркерам составила 97,0 % (чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %).

5. Впервые получены приоритетные данные о патогенетической роли ферментной системы ММП-1/ТИМП-1 в фолликулярной жидкости при развитии бесплодия. Установлена её значимость для прогноза исходов программ ВРТ.

6. Доказана взаимосвязь между клиническими и морфологическими показателями фолликулярной жидкости (ФЖ) с уровнями ММП-1 и ТИМП-1. Показано, что выраженность воспалительных процессов и их остаточные явления коррелируют с высоким уровнем ММП-1 и воспалительными маркерами в фациях ФЖ при ТПБ («языковые структуры», «П-образные структуры»); при сочетанных формах женского бесплодия (трубно-перитонеальное, ановуляторное, маточное) маркеры деструкции («листовидные структуры», «гребешковые

структуры») ассоциированы с высоким уровнем ТИМП-1, что сопровождалось неудачами в программах ВРТ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширены представления о патогенезе трубного-перитонеального и сочетанных форм женского бесплодия, что определяет эффективность применения ВРТ, заключающееся в дифференцированном подходе к диагностике и лечению пациенток на амбулаторном этапе и в ВРТ. На изучаемой когорте пациенток выявлены неблагоприятные факторы при ТПБ: перенесённые оперативные вмешательства на маточных трубах, реконструктивно-пластические операции (сальпингостомии), выполненные в течение двух лет после операции в возрасте 32,5 (σ : 1,2) лет и старше; оперативные вмешательства, проведённые более двух лет назад, в возрасте 27,7 (σ : 1,7) – 32,4 (σ : 1,0) лет до ВРТ. Показано, что соматические и гинекологические заболевания (сердечно-сосудистые, частые простудные, дефицит массы тела, хронический эндометрит, кисты яичников, лютеиновая недостаточность, осложнённые беременности) усугубляют прогноз. Это подтверждается определением высоких уровней ММП-1 (6,1 нг/мл и выше) и патологических маркеров, полученных методом клиновидной дегидратации, свидетельствующих об остаточных воспалительных процессах, ишемически-гипоксическом состоянии тканей и эндотелиальной дисфункции, являющихся неблагоприятными прогностическими факторами для наступления беременности в программах ВРТ. У пациенток в возрасте 32,4 (σ : 3,0) лет с сочетанными формами женского бесплодия (трубно-перитонеального, ановуляции (синдрома поликистозных яичников), маточного фактора (гиперплазии эндометрия)) достоверно увеличивается уровень ТИМП-1 (2694 нг/мл и выше) в ФЖ и определяются маркеры, указывающие на деструктивные изменения (склерозирование сосудов, ангиоспазм и эндотелиальную дисфункцию) ($r = 0,7$; $p < 0,05$), что снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ.

Доказана эффективность комплексного подхода к прогнозированию, что является основанием для проведения адекватных лечебно-реабилитационных мероприятий у пациенток на амбулаторном этапе, основанных на анализе клинико-anamnestических данных и дифференцированном компьютерном прогнозе ВРТ. Предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с клинически выделенными формами бесплодия (ТПБ, сочетанное): «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» для ЭВМ (RU 2021617994 от 21.05.2021), позволяющая за короткий период времени прогнозировать наступление беременности в зависимости от 4 типов фаций при положительном исходе (65,4 %, 32,1 %, 33,3 % и 0 %, соответственно) с точностью 97,0 % (чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %). Программа позволяет определять остаточные воспалительные и фиброзно-склеротические процессы в корковом слое яичников, степень их выраженности. Разработанный протокол учитывает результаты исследования фаций ФЖ: при 4 типе, имеющем крайне неблагоприятный прогноз, применение ВРТ неэффективно.

Методология и методы исследования. Исследование включало ретроспективный и проспективный этапы. Использовались следующие методы: клинико-anamnestический, ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией, гормонального профиля, проведение гистероскопии, гистеросальпингографии, гистологического исследования эндометрия, морфологии

биологических жидкостей (ФЖ) методом клиновидной дегидратации, иммуноферментный метод определения металлопротеиназ в ФЖ (ММП-1 и ТИМП-1), математико-статистический анализ полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При трубно-перитонеальном бесплодии отрицательное влияние на исход ВРТ достоверно оказывают тубэктомии, реконструктивно-пластические операции, проведённые менее чем за два года до применения ВРТ у пациенток в возрасте 32,5 (σ : 1,2) лет и старше и более чем за два года до применения ВРТ у пациенток в возрасте 27,7 (σ : 1,7) – 32,4 (σ : 1,0) лет. Подтверждением неблагоприятия репродуктивной системы являются высокие уровни матриксной металлопротеиназы-1 (6,1 нг/мл и выше), маркера воспалительного процесса, и маркеры морфологии фолликулярной жидкости, свидетельствующие о наличии остаточных воспалительных процессов: ишемическо-гипоксическом состоянии тканей и эндотелиальной дисфункции ($r = 0,7$).

2. У пациенток при сочетанных формах женского бесплодия (трубно-перитонеального, ановуляторного, маточного) в возрасте 32,4 (σ : 3,0) лет и старше шансы на беременность в программах ВРТ снижены за счет достоверного увеличения в фолликулярной жидкости уровня ТИМП-1 (тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1) до 2694 нг/мл и выше, и определения маркеров деструктивных изменений: склерозирование сосудов, ангиоспазм и эндотелиальная дисфункция ($r = 0,7$; $p < 0,05$), что снижает вероятность наступления беременности.

3. Применение алгоритма ведения пациенток на амбулаторном этапе при планировании программ ВРТ с использованием «Программы для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ», позволяют аналитически обосновать, прогнозировать и моделировать дифференцированный подход к ведению пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия, улучшая прогноз наступления беременности путём оптимизации ВРТ.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов аргументирована достаточным объёмом данных, применением стандартных методов обследования пациенток с бесплодием, планирующих ВРТ. Анализ причин infertility доказан проведением высокоинформативных методов исследования. Статистическая обработка проведена с помощью прикладной программы «Statistica 10.0. Создание базы данных базировалось в программе Microsoft Excel 2019 для Windows 10.

Полученные данные представлены: на V Международном междисциплинарном саммите «Женское здоровье» в режиме онлайн (г. Москва, 2021); научно-практической конференции с международным участием «NexusMedicus» (г. Ульяновск, 2021); II Международном научно-практическом форуме по социальным и поведенческим наукам SBS (г. Москва, 2021); LXXIV Международной научно-практической конференции «World science: problems and innovations» (г. Пенза, 2023).

В завершённом виде диссертация представлена и обсуждена 22.12.2025 г. (протокол № 5) на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии и кафедры последипломного образования и семейной медицины, общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, физиологии и патофизиологии, общей и клинической морфологии, педиатрии меди-

цинского факультета им. Т.З. Биктимирова ИМЭиФК УлГУ, кафедры акушерства и гинекологии и фундаментальных основ клинической медицины Казанского федерального университета (КФУ).

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология по следующим пунктам: 1. Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний; 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложнённого течения беременности и родов, гинекологических заболеваний; 6. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования апробированы и внедрены в практическую работу: ООО НПП «АЕТ» МЦ «Надежда»; ООО «ЛПЦ «Семейный Доктор»; в научно-исследовательскую деятельность студентов кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ИМЭиФК ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, что подтверждается актами внедрения.

Личный вклад автора. Автор самостоятельно осуществил сбор, систематизацию и анализ данных 344 амбулаторных карт пациенток с бесплодием (100 %), а также обследование, лечение и диспансерное наблюдение 126 пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия (100 %). Автор лично выполнил все этапы исследования, включая набор пациенток, статистическую обработку, интерпретацию результатов, разработку дизайна, подготовку и микроскопию фаций ФЖ, выполнены публикации по теме исследования (100 %). Совместно с НИМБЦ НИТИ им. С.П. Капицы УлГУ проведены исследования ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ. Выводы, практические рекомендации и научные положения диссертации сформулированы автором лично.

Публикации по теме диссертации. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, опубликованы в 22 печатных работах, из которых 10 – в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий, индексируемых базой данных RSCI или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата наук и доктора наук, а также в изданиях, приравненных к ним, в том числе 4 – в журналах, индексируемых в международной библиографической и реферативной базе данных Scopus. Создана 1 программа для ЭВМ, 11 работ опубликованы в материалах Российских, международных и региональных научно-практических конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 203 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 36 таблицами. Работа состоит из введения, литературного обзора, главы «Дизайн и методы исследования», 3-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Библиография включает 220 источников, из них: отечественных – 124, зарубежных – 96.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Этапы и методы исследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1, одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 9 от 11 сентября 2025 г.).



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

На 1 (ретроспективном) этапе получены данные из первичной медицинской документации пациенток с ТПБ, сочетанными формами женского бесплодия с элементами экспертного анализа. **Критерии включения:** пациентки 24–40 лет; с ТПБ, сочетанными формами женского бесплодия: ановуляторным, маточным, другими формами женского бесплодия (эндометриоз); показатели АМГ в пределах нормы (не ниже 1,2 нг/мл); фертильная сперма партнёра; подписанное информированное добровольное согласие. **Критерии исключения:** бесплодие цервикального происхождения; неуточнённое; женское бесплодие, комбинированное с мужскими факторами; наличие противопоказаний к проведению базовой программы ВРТ согласно приказам № 107н от 30.08.2012 г. (утратил силу в январе 2021 года) и № 803н от 31.07.2020 г.

На 2 этапе проведён проспективный анализ 126 пациенток: 94 с ТПБ (рисунок 2) и 32 с сочетанными формами женского бесплодия (ТПБ, ановуляторное (СПЯ) и маточное (гиперплазия эндометрия) (рисунок 3).

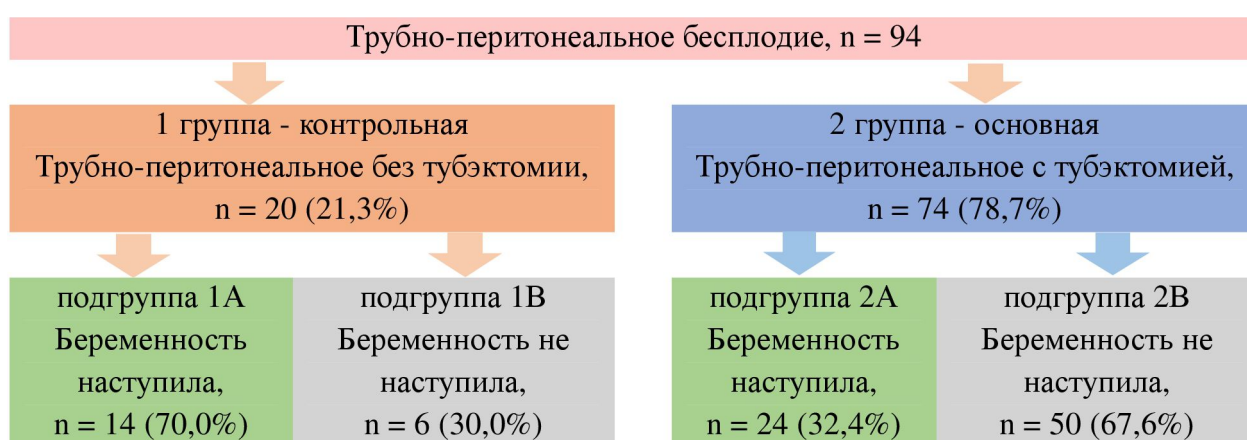


Рисунок 2 – Дизайн проспективного исследования: трубно-перитонеальное бесплодие

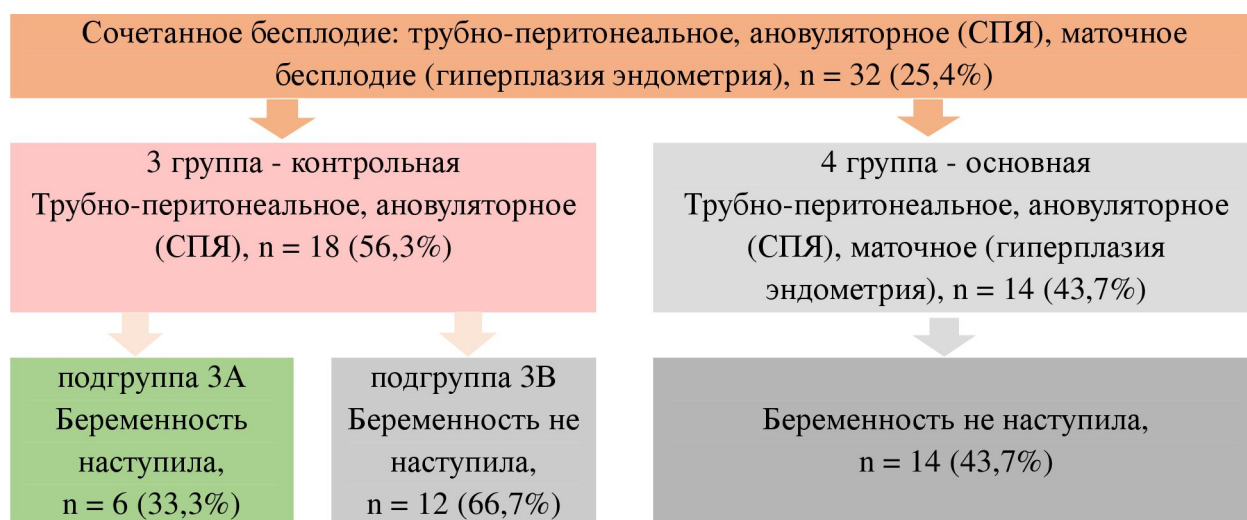


Рисунок 3 – Дизайн проспективного исследования: сочетанное женское бесплодие

Критерии включения: 94 пациентки 24–40 лет с первичным и вторичным трубным бесплодием, наличием соматических и гинекологических заболеваний, гинекологическими оперативными вмешательствами на маточных трубах и яичниках. **Критерии исключения:** пациентки с ановуляторным, маточным и сочетанными формами женского бесплодия.

Критерии включения: 32 пациентки 24–40 лет с сочетанием трубно-перитонеального, ановуляторного (СПЯ), маточного бесплодия (простая железистая гиперплазия эндометрия), с первичным и вторичным бесплодием, пациентки с СПЯ, имеющие соматические и гинекологические заболевания, перенесённые операции на маточных трубах, яичниках, с наличием и без гиперплазии эндометрия в анамнезе, результатов гистоисследования биоптатов эндометрия, ткани яичников, полученных при проведении лапароскопии.

Клиновидная дегидратация проводилась согласно методическим рекомендациям МЗ РФ № 96/165 от 1998 г. «Формирование кристаллических структур биологических жидкостей при различных видах патологии». Электронная база фаций ФЖ насчитывала 892 фотографии. Концентрацию ММП-1 и ТИМП-1 определяли иммуноферментным методом. По результатам исследований создана программа для ЭВМ «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» (RU 2021617994 от 21.05.2021 г.) с точностью прогноза 97,0 % (рисунок 4).

1 группа Трубно-перитонеальное бесплодие без тубэктомии		2 группа Трубно-перитонеальное бесплодие с тубэктомией		3 группа Трубно-перитонеальное и ановуляторное (СПЯ)		4 группа Трубно-перитонеальное, ановуляторное (СПЯ), маточное (гиперплазии эндометрия)
1. Нормофация n = 20 (15,9 %)		2. Упорядоченная n = 74 (58,7 %)		3. Реактивная n = 18 (14,3 %)		4. Хаотичная n = 14 (11,1 %)
1А Фации, Б+	1В Фации, Б-	2А Фации, Б+	2В Фации, Б-	3А Фации, Б+	3В Фации, Б-	4 Фации, Б-
14 (70,0 %)	6 (30,0 %)	24 (32,4 %)	50 (67,6 %)	4 (33,3 %)	20 (66,7 %)	14 (100 %)
Определение ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости (нг/мл), n = 40 (31,8 %)						
n = 20			n = 20			
ММП-1 Б+	ММП-1 средняя	уровень ММП-1 высокий		ТИМП-1 Б+	ТИМП-1 средняя	уровень ТИМП-1 высокий
1,4 ± 0,1	4,9 ± 1,0	7,9 ± 1,7		2400–2450	2464,2 ± 64,3	2694,4 ± 87,8
воспаление →				фиброз →		

Рисунок 4 – Дизайн клинического исследования: корреляция уровней металлопротеиназ и ингибиторов с морфологическими маркерами

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ 344 амбулаторных карт пациенток выявил у 110 (32,0 %) пациенток ТПБ, у 137 (39,8 %) сочетанные формы. Эндометриоз (как единственная причина) был у 79 (23,0 %), ановуляторное бесплодие у 18 (5,2 %).

В проспективный этап были включены 94 пациентки с ТПБ. Беременность наступила у 38 (40,4 %), неудачный исход был у 56 (59,6 %). Средний возраст пациенток составил 32 (σ: 3,8) года, $p > 0,05$. Для анализа созданы две

группы по результатам проведённой тубэктомии и ВРТ (рисунок 2). В подгруппе 2В чаще выявлялась соматическая патология, $p < 0,05$: частые простудные заболевания (ОШ = 3,3; 95 % ДИ = 1,2; 8,9), сердечно-сосудистая патология (ОШ = 8,0; 95 % ДИ = 0,9; 65,8), дефицит массы тела (ОШ = 4,4; 95 % ДИ = 0,5; 37,2). Доказано: коморбидность снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ ($r = 0,9$; $p < 0,05$).

ИППП значимо связаны с бесплодием ($r = 0,9$, $p < 0,05$). У пациенток подгруппы 1В ИППП привели к хроническому сальпингоофориту (ОШ = 16,3; 95 % ДИ = 1,8; 145,2). У пациенток 2-й группы, несмотря на патогенетическую терапию, диагностированы гидросальпинксы (ОШ = 26,4; 95 % ДИ = 3,5; 207,4), хронический эндометрит (ОШ = 8,5; 95 % ДИ = 1,8; 39,4), кисты яичников (ОШ = 8,5; 95 % ДИ = 1,9; 39,4), потребовавшие проведение операций. Гинекологическая патология снижает шансы на беременность в ВРТ ($r = 0,8$, $p < 0,05$).

Менструальная функция была нарушена: у 31,9 % женщин менструации были болезненные, у 18,1 % – обильные.

Операции проведены у 74 пациенток с ТПБ (всего 122 операции, в среднем 1,7 на пациентку). Сравнительный анализ не выявил значительных различий в количестве операций ($t = 1,8$; $p = 0,07$, $p > 0,05$), так как, любое вмешательство негативно влияет на фертильность. Беременность наступила у 24 (32,4 %) пациенток при ВРТ, у 50 (67,6 %) попытки оказались неудачными.

Анализировались причины неудач ВРТ у пациенток после тубэктомии (подгруппы 2А и 2В): у 46 (62,2 %) тубэктомия проведена менее чем за 2 года до ВРТ и беременность наступила у 24 (52,2 %) (в возрасте 29,5 (σ : 1,7) лет), неудачи – у 22 (47,8 %) (в возрасте 32,5 (σ : 1,2) лет), у 28 (37,8 %) тубэктомия, проведённая более 2 лет назад, привела к неудачам ВРТ (возраст 27,7 (σ : 1,7)–32,4 (σ : 1,0) лет).

Цистэктомия у 4 (16,7 %) пациенток подгруппы 2А (27,5 (σ : 2,7) лет) не повлияла на исход ВРТ ($p > 0,05$). В подгруппе 2В (27,8 (σ : 2,1) лет) были проведены радикальные операции на яичниках: цистэктомии (у 10,0 %), резекции (у 16,0 %), овариоэктомии (у 6,0 %)), которые выполнили в 32,0 % случаев.

Операции по поводу спаек проведены у 39 (52,7 %) пациенток. Подгруппа 2В (группа 2) имела больше операций ($p < 0,05$), связанных с неудачами ВРТ (ОШ = 4,3; 95 % ДИ = 1,5; 12,4). Степень спаек (I–II ст. в подгруппе 2А, III–IV ст. в подгруппе 2В) определяла радикальность вмешательств: сальпингоовариолизис vs сальпингостомия (ОШ = 15,3; 95 % ДИ = 1,9; 122,8). Послеоперационная эктопическая беременность развилась у 20 (27,0 %) пациенток.

Гидросальпинксы, потребовавшие проведение 42 (56,8 %) тубэктомий, снижают шансы на беременность в программах ВРТ (ОШ = 26,4; 95 % ДИ = 3,5; 207,4): беременность наступила лишь у 10 (23,8 %) пациенток. Возраст пациенток в подгруппах 2А и 2В был, соответственно, $30,7 \pm 0,4$ и $34,8 \pm 0,5$ года, ($p < 0,05$).

Вторичное бесплодие (> 4 лет) у 29 (58 %) пациенток подгруппы 2В связано с неудачами ВРТ ($r = 0,8$). Патологические беременности развивались на фоне воспалений и спаек. Тубэктомии по поводу эктопических беременностей резко увеличивали риск неудач ВРТ (ОШ = 34,7; 95 % ДИ = 4,1; 294,5), $p < 0,05$, $r = 0,7$,

$t = 1,2$, $p > 0,05$. Операции по поводу эктопических беременностей перенесли 32 (72,7 %) повторно-беременные пациентки 2 группы: в подгруппе 2А – 14 (93,3 %) пациенток в возрасте 28,1 (σ : 1,8) лет, в подгруппе 2В – 18 (62,1 %) 32,5 (σ : 1,2) лет, $p < 0,05$.

У пациенток подгруппы 2В УЗИ органов малого таза с ЦДК выявило повышенное сосудистое сопротивление в строме яичников (ПИ $2,59 \pm 0,2$ м/с, ИР $1,5 \pm 0,09$ м/с), что говорит о нарушении его кровоснабжения и ишемии.

Гормональные исследования показали значимо более низкий уровень прогестерона у пациенток 2В группы: $40,4 \pm 2,9$ нмоль/л при благоприятных исходах и $30,4 \pm 1,5$ нмоль/л при неблагоприятных ($p < 0,05$).

При стимуляции суперовуляции чаще применялся протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-Гн-РГ) у 51 (54,3 %), реже с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) у 43 (45,8 %). ИКСИ использовано у 21 (22,3 %) возрастной пациентки.

У пациенток 1-ой группы количество ооцитов составило 10,0 (7,0; 12,0), эмбрионов хорошего качества 9,0 (5,0; 9,0). Частота беременности и живорождений была 70,0 %.

У пациенток 2-ой группы: подгруппы 2А было получено 9,0 (5,0; 8,0) ооцитов, 4,0 (3,0; 5,0) эмбриона хорошего качества; подгруппы 2В – 7,0 (4,0; 7,0) ооцитов и 3,0 (2,0; 4,0) эмбриона хорошего качества. Частота беременности составила 32,4 % (у 24 пациенток), столько же родилось детей (24).

Прогноз исходов по логистической регрессии показал 97,0 % точности. Вероятность неудач ВРТ составила 97,0 %, наступления беременности 93,0 % (чувствительность 91,0 %, специфичность 96,0 %).

Из 32 пациенток с сочетанным женским бесплодием: 18 (56,3 %) пациенток имели два фактора (ТПБ, СПЯ), 14 (43,8 %) – три (ТПБ, СПЯ, ГЭ) (рисунок 3). Пациентки 3А группы были моложе (28,0 лет (σ : 0,9) лет) пациенток подгруппы 3В (30,3 (σ : 3,4) лет), $p < 0,05$ и в 4-ой группе были значимо старше (32,4 (σ : 3,0) лет), $p < 0,05$.

Соматические заболевания встречались одинаково часто (в среднем 2,0 на пациентку, $p > 0,05$). Наиболее распространены: патология пищеварения (у 50 %), сердечно-сосудистая (у 25 %), ожирение (у 21,9 %). В 4-й группе ожирение было связано с метаболическими нарушениями (ОШ = 12,8; 95 % ДИ = 1,3; 124,4).

Средний возраст менархе составил 13 ± 1 лет, $p > 0,05$. У всех пациенток были нарушения менструального цикла: у 24 (75,0 %) нерегулярные менструации, у 13 (40,6 %) аномальные маточные кровотечения, у 9 (28,1 %) дисменорея.

У пациенток 3-й группы подгруппы 3А наблюдалось первичное бесплодие (100 %) длительностью до трёх лет. Анамнез характеризовался наличием гинекологических заболеваний: хронический сальпингоофорит (у 83,3 %), цервицит (у 66,7 %), операции отсутствовали. По данным УЗИ выявлены нарушения микроциркуляции в строме яичников: (ПИ $1,0 \pm 0,2$ м/с, ИР $0,9 \pm 0,1$ м/с). Проподимость маточных труб по данным гистеросальпингографии не нарушена. Курсы стимуляции кломифеном не дали эффекта.

В подгруппе 3В (группа 3) вторичное бесплодие (у 66,7 %) преобладало над первичным (у 33,3 %). Длительность бесплодия до 4 лет была у 8 (66,7 %) пациенток, а снижение фертильности связано с индуцированными патологическими беременностями (ОШ = 70,0; 95 % ДИ = 3,7; 1342,7) и операциями (ОШ = 115,0; 95 % ДИ = 6,1; 2166,1).

В 4-й группе первичное и вторичное бесплодие составило по 50,0 %, длительность которого до 4-х лет наблюдалась у 42,8 %, свыше 4-х лет – у 57,1 %. Выявлены гинекологические патологии: хронический эндометрит (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4), гидросальпинксы (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4), гиперплазия эндометрия (ОШ = 221,0; 95 % ДИ = 12,6; 3875,0), что привело к множественным выкидышам (ОШ = 18,0; 95 % ДИ = 1,3; 255,7). УЗИ с ЦДК показало повышение индексов сосудистого сопротивления в строме яичника: ПИ ($3,59 \pm 0,2$ м/с) и ИР ($1,5 \pm 0,09$ м/с), что подтверждает нарушение кровотока и ишемически-гипоксические изменения.

Гормональный профиль в норме. При клинической гиперандрогении назначали комбинированные оральные контрацептивы (сочетание этинилэстрадиола и гестагена) по схеме 21 + 7 дней, при лютеиновой недостаточности дидрогестерон 29 мг/сутки. ФСГ в 4 группе был статистически значимо выше, чем в 3В ($8,3 \pm 0,2$ vs $6,3 \pm 0,7$ мМ/мл, $p < 0,05$).

У пациенток с сочетанным бесплодием чаще применялись протоколы с антГн-РГ (у 78,1 %), реже с аГн-РГ (у 21,9 %). Основная программа была ЭКО (81,2 %), реже ЭКО/ИКСИ (18,8 %).

В подгруппе 3А получено 17,0 (9,0; 20,0) ооцитов и 6,0 (4,0; 10,0) эмбрионов хорошего качества, беременность наступила у 6 (100 %) пациенток. В подгруппе 3В, соответственно, 11,0 (6,0; 12,0) и 2,0 (2,0; 3,0), беременность не была получена. Среди пациенток 4-й группы отмечено снижение качественных и количественных характеристик: ооциты 7,0 (3,0; 10,0), эмбрионы хорошего качества: 0,0 (0,0; 1,0).

Логистическая регрессия позволила спрогнозировать исходы ВРТ у пациенток с сочетанными факторами женского бесплодия с точностью 94,0 %. Вероятность неудач ВРТ составила 94,0 %, беременности 91,0 % (чувствительность 72,0 %, специфичность 85,0 %).

Метод клиновидной дегидратации показал: у пациенток с ТПБ без тубэктомии преобладает 1-й тип фаций (нормотип) (рисунок 5.1), а после тубэктомии 2-й тип (упорядоченный) (рисунок 5.2).

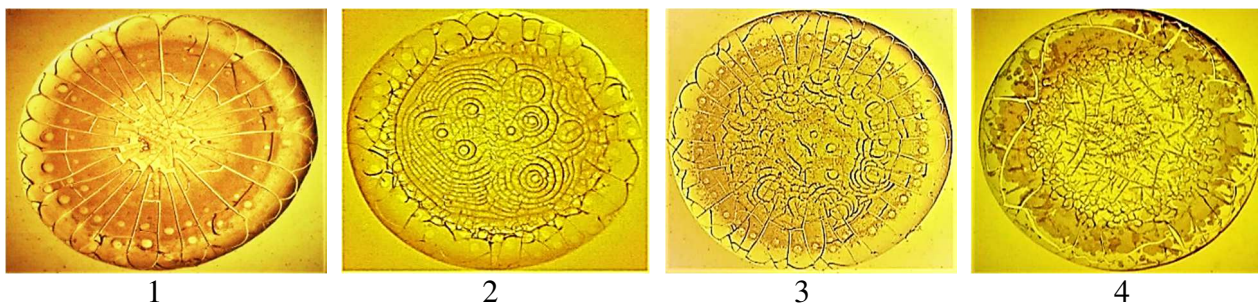


Рисунок 5 – Фации систем. организации ФЖ, ув. х 80: 1 тип – нормальный; 2 тип – упорядоченный; 3 тип – реактивный; 4 тип – хаотичный

Во 2-й группе (подгруппа 2В) выявлено больше патологических маркеров ($r = 0,8$, $p < 0,05$), указывающих на нарушение перфузии («трехлучевые трещины в центральной зоне»: ОШ = 40,9; 95 % ДИ = 5,1; 32,8) и венозный стаз («трехлучевые трещины в промежуточной зоне»: ОШ = 5,8; 95 % ДИ = 1,8; 19,7). Ишемическо-гипоксическое состояние тканей характеризовалось наличием «жгутовых трещин» (ОШ = 9,7; 95 % ДИ = 2,8; 32,9) и «блоковидных трещин» (ОШ = 5,8; 95 % ДИ = 0,7; 47,8). Прогрессирование обменных нарушений и расстройств микроциркуляции ведёт к потере эластичности сосудов, появлению маркеров эндотелиальной дисфункции в фациях, таких как «дуговые трещины» (30,0 %, ОШ = 4,7; 95 % ДИ = 0,9; 22,6). Также, выявлены маркеры эндогенной интоксикации («токсическая бляшка», 36,0 %) и воспаления («языковые структуры», 26,0 %).

У пациенток с сочетанным бесплодием (ТПБ; СПЯ) (3-я группа) выявлен 3-й тип фаций (реактивный) с радиально-симметричным рисунком (рисунок 5.3). Характерны трещины типа «закрутка» (100 %), указывающие на выраженное компенсаторное напряжение. В фациях 3-го типа обнаружены маркеры микроциркуляторных нарушений («штриховые трещины», 100 %), нарушения кровоснабжения («трёхлучевые трещины в центральной зоне», 66,7 %) и ишемически-гипоксическое поражение яичниковой ткани («жгутовые трещины», 66,7 %).

В подгруппе 3В (3-я группа) количество патологических маркеров достоверно было выше ($p < 0,05$) при дополнительном выявлении маркеров венозного застоя («трёхлучевые трещины в промежуточной зоне», 33,3 %) и длительное воспаление («П-образные трещины», 33,0 %; «широкие трещины», 33,0 %). Эти данные согласуются с УЗИ-данными у пациенток с ТПБ и СПЯ.

У пациенток 4-й группы отмечалось полное нарушение структурного построения фаций (4-й тип, хаотичный) (рисунок 5.4). Выявлены характерные маркеры выраженных деструктивных процессов: венозный стаз («трёхлучевые трещины», 92,8 %, (ОШ = 26,0; 95 % ДИ = 2,5; 275,5), эндотелиальная дисфункция («дуговые трещины», 78,6 %), ангиоспазм («гребешковые структуры», 35,7 %), склерозирование сосудов («листовидные структуры», 53,9 %) и маркеры длительных воспалительных процессов в яичниках («П-образные трещины», 71,4 %, ОШ = 8,8; 95 % ДИ = 1,8; 45,6), что подтверждено данными УЗИ с ЦДК половых органов.

ММП-1 в ФЖ (среднее 4,9 нг/мл) (рисунок 6.1) снижается с возрастом ($r = -0,3$) и растёт с длительностью бесплодия ($r = 0,3$) ($p < 0,05$). Уровень ММП-1 при удачных исходах (1,4 нг/мл) 95 % ДИ = 1,1; 2,6, ниже, чем при неудачных (6,1 нг/мл) 95 % ДИ = 2,5; 8,6, а при ТПБ (7,9 нг/мл) 95 % ДИ = 1,6; 11,3 ($p < 0,05$).

Средний уровень ТИМП-1 в ФЖ составил у женщин: 25–30 лет – 2137,5 (σ : 405,9) нг/мл; 31–36 лет – 2435,0 (σ : 425,7) нг/мл, ($p < 0,05$). С длительностью бесплодия уровень ТИМП-1 повышается: менее четырёх лет – 2276,8 (σ : 413,6) нг/мл; свыше четырёх лет – 2611,5 (σ : 433,7) нг/мл, ($p < 0,01$) (рисунок 6.2).

Увеличение ММП-1 на 1 ед. изм. коррелирует со снижением ТИМП-1 на 10,4 ед. изм. (95 % ДИ: 1558,9; 3125,9). Уровень ТИМП-1 при удачных исходах – 2450,0 (σ : 404,9) нг/мл, 95 % ДИ = 1984,8; 3035,2, $p < 0,05$, при неудачных исходах – 2312,0 (σ : 409,0) нг/мл, 95 % ДИ = 1367,4; 3258,3, $p < 0,05$.

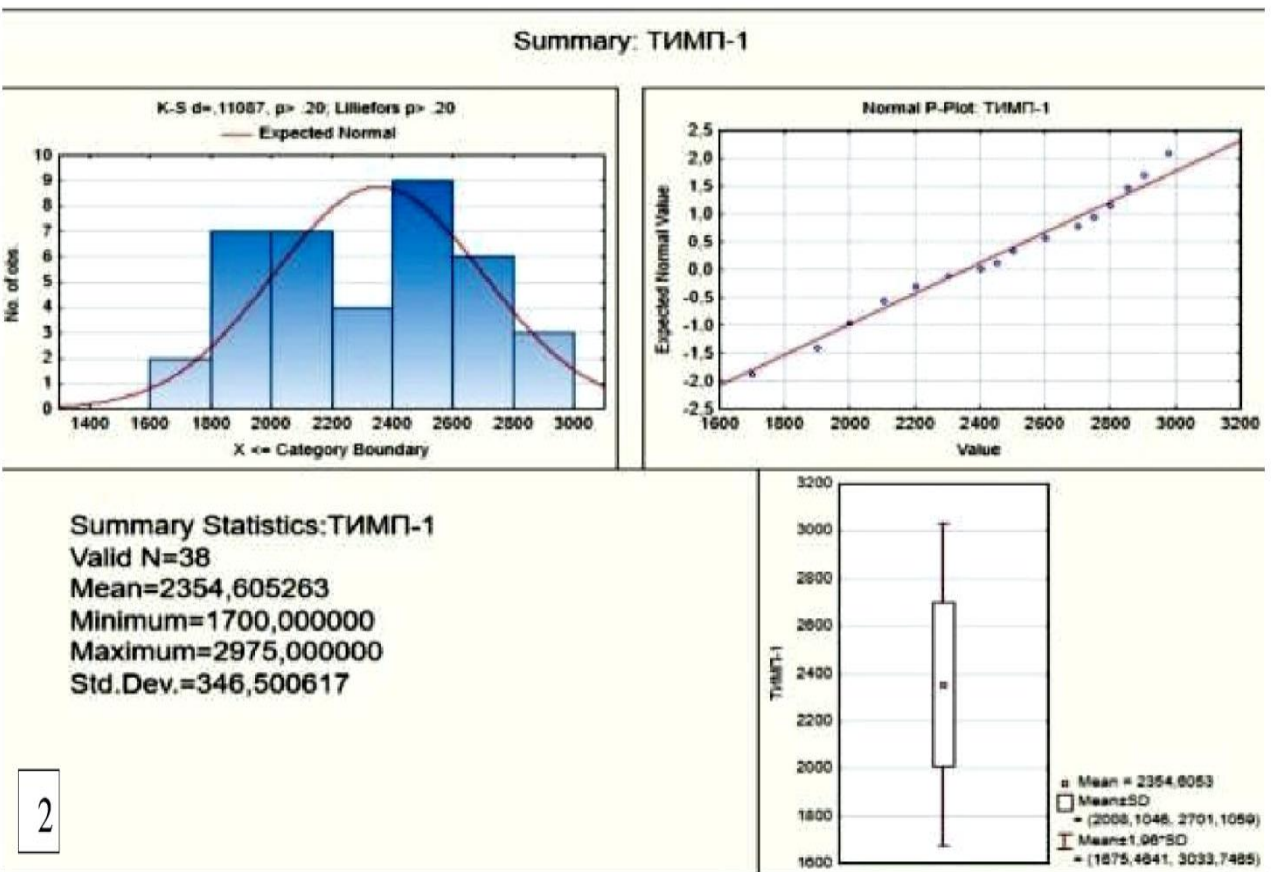
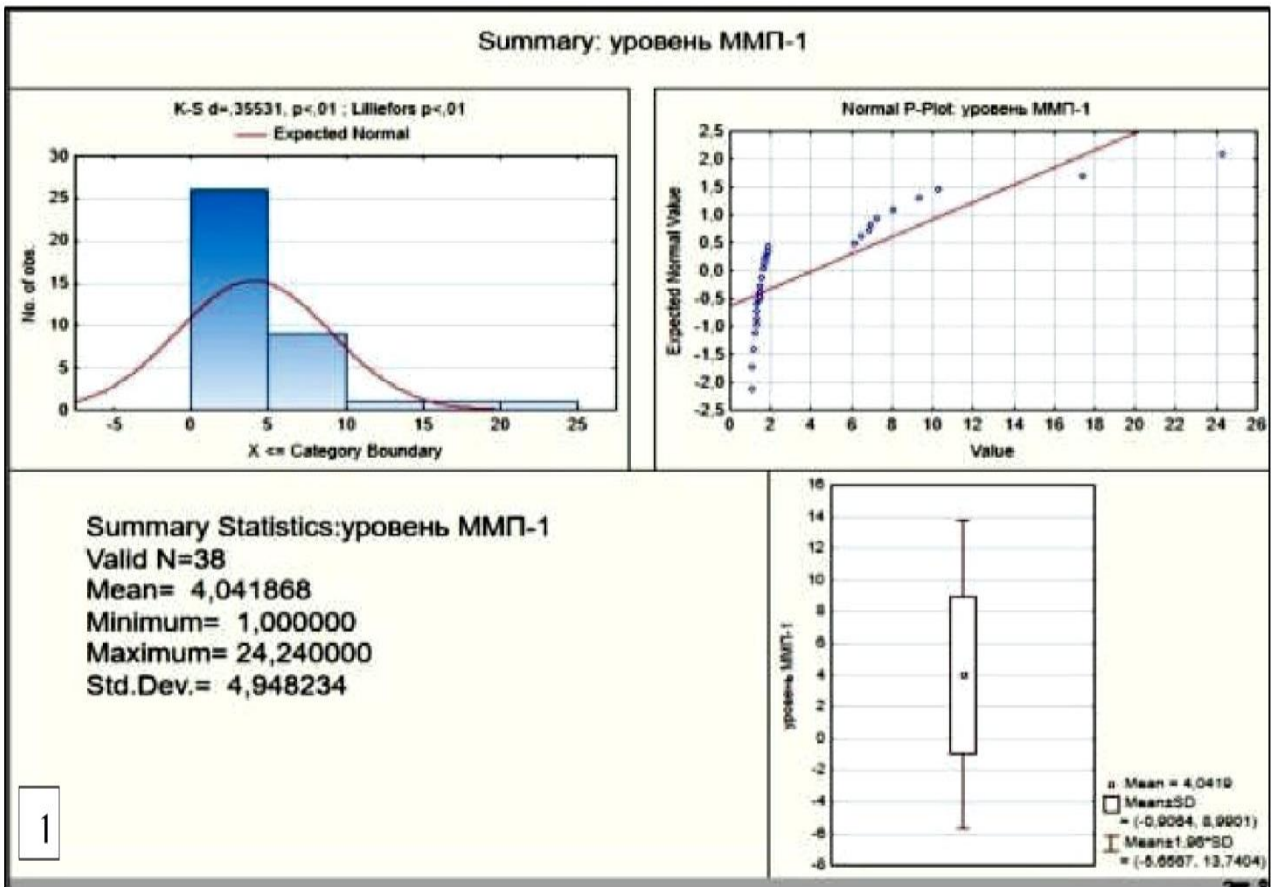


Рисунок 6 – Средние значения ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости

При ТПБ – уровень ТИМП-1 – 2365,8 (σ : 413,6) нг/мл, 95 % ДИ = 966,6; 3480,9, $p < 0,05$. При повышении ММП-1 происходит снижение ТИМП-1 и вероятность отрицательного исхода программ ВРТ увеличивается, поскольку низкий уровень ТИМП-1 (в пределах 1500–2350 нг/мл) неспособен нивелировать эффекты ММП-1.

У пациенток с ТПБ и СПЯ уровень ММП-1 – 1,5 (σ : 1,0) нг/мл; уровень ТИМП-1: ТПБ и СПЯ – 2594 (σ : 404,5) нг/мл; ТПБ, СПЯ и ГЭ – 2694,4 (σ : 407,6) нг/мл и выше ($p < 0,01$).

Высокие уровни ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ коррелируют ($r = 0,7$) с патологическими изменениями репродуктивных органов, наличием патологических маркеров в ФЖ. Прогнозирование по маркерам ФЖ путём логистической регрессии обеспечивает точность 97,0 %, позволяет дифференцированно подходить к программам ВРТ. Прогностическая частота наступления беременности составила 95,0 % (чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %). «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» (RU 2021617994 от 21.05.2021 г.) прогнозирует беременность с точностью 97,0 % на основе 4 типов фаций ФЖ (65,4 %, 32,1 %, 33,3 %, 0 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфофункциональное состояние яичников можно оценить по структурному построению фаций и маркерам ФЖ. Патологические маркеры ФЖ, коррелируя с клиникой, подтверждают хронические нарушения: воспаление, склероз, сосудистые проблемы, приводящие к бесплодию ($p < 0,05$). Уровни ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ прогнозируют исходы ВРТ при трубно-перитонеальном и сочетанном бесплодии.

ВЫВОДЫ

1. Разработана модель прогнозирования исходов ВРТ для пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (точность 97 %). Вероятность неудач ВРТ 97 %, наступления беременности – 93 % (чувствительность 91,0 %, специфичность 96,0 %). При этом выявлены факторы риска неудач: тубэктомия при гидросальпинксах (ОШ = 26,4; 95 % ДИ = 3,5; 207,4), эктопической беременности (ОШ = 34,7; 95 % ДИ = 4,1; 294,5), сальпингостомии (ОШ = 15,3; 95 % ДИ = 1,9; 122,8), проведённые в сроки до 2 лет применения ВРТ в возрасте 32,5 (σ : 1,2) лет и старше; более чем за 2 года до ВРТ в возрасте 27,7 (σ : 1,7) – 32,4 (σ : 1,0) лет ($p < 0,05$).

2. Разработана модель прогнозирования исходов ВРТ у пациенток с сочетанным женским бесплодием на основе клинико-анамнестических данных (точность 94 %) при вероятности неудач ВРТ у 94 %, наступления беременности у 91 % (чувствительность 72,0 %, специфичность 85,0 %). У пациенток старше 32 (σ : 3,0) лет при СПЯ факторами риска неудач беременности являются: гиперплазия эндометрия (ОШ = 221,0; 95 % ДИ = 12,6; 3875,0), операции на трубах (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4), индуцированные беременности с выкидышами (ОШ = 18,0; 95 % ДИ = 1,3; 255,7). Прогноз ухудшают соматические и гинекологические заболевания (ожирение, эндометрит), $p < 0,05$.

3. Клиновидная дегидратация фолликулярной жидкости является перспективным методом оценки риска неудач ВРТ по структуре высушенной капли (фазии). Патологические структуры фазий отражают воспалительные, склеротические и сосудистые нарушения в яичниках, снижающие шансы на беременность (успешность ВРТ от 1 к 4 типу фазий составляет от 65,4 % до 0 %). Разработанная модель прогнозирования исходов ВРТ по морфологии фолликулярной жидкости имеет точность 97,0 % (чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %).

4. ММП-1 в фолликулярной жидкости является маркером остаточного воспаления, связанный с клинико-анамнестическими характеристиками, прогнозирует исход ВРТ. Уровень 1,3–1,4 нг/мл – значимый критерий наступления беременности. Высокий уровень ($\geq 6,1$ нг/мл) снижает шансы на беременность. Высокий уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости (от 2694 нг/мл) является независимым фактором неблагоприятного прогноза беременности при ВРТ, указывая на фиброз внеклеточного матрикса, эндотелиальную дисфункцию, фиброзно-склеротические изменения в яичниках, прогнозируя неблагоприятный исход наступления беременности в ВРТ.

5. У пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием ММП-1 $\geq 6,1$ нг/мл ассоциирован с маркерами фазий ($r = 0,7$, $p < 0,05$), указывающими на остаточные явления воспалительного процесса. При сочетанных формах бесплодия (ТПБ, ановуляция) повышен уровень ТИМП-1 (2594, $p < 0,01$) и преобладают маркеры венозного стаза и ишемическо-гипоксические проявления ($p < 0,05$). У пациенток старше 32 лет с сочетанными формами бесплодия (ТПБ, ановуляция, маточное) уровень ТИМП-1 ≥ 2694 нг/мл связан с маркерами склерозирования сосудов и эндотелиальной дисфункции ($r = 0,7$, $p < 0,05$).

6. Полученные результаты позволяют дифференцированно подходить к лечению и диагностике трубно-перитонеального бесплодия (с/без тубэктомии), сочетанных форм (трубно-перитонеального и ановуляторного; трубно-перитонеального, ановуляторного и маточного) на амбулаторном этапе и в программах ВРТ, повышая частоту наступления беременности на 97,0 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с ТПБ после тубэктомии (до 32,5 лет) и с сочетанными формами бесплодия (ТПБ, СПЯ) для восстановления фертильности назначают лечение согласно, клиническим рекомендациям «Воспалительные болезни женских тазовых органов» (2024). Дополнительно включают препараты для улучшения микроциркуляции и кровоснабжения (венотоники), метаболическую терапию и прекоцепционную подготовку. Для поддержки ферментной системы ММП-1 и ТИМП-1 необходима нутритивная поддержка: витаминотерапия с микроэлементами (Ca, B, Si, Mg, Cu, Zn, Se) и глюкозамино-протеогликановые комплексы с MSM (серой).

2. У пациенток с ТПБ при проведении реконструктивно-пластических операций необходимо исключить сальпингостомию. Операции должны проводиться не позднее, чем за 2 года до ВРТ. Пациенткам с ТПБ после тубэктомии старше 32,5 лет или перенесшим тубэктомию более 2 лет назад, следует рассмотреть вопрос о нецелесообразности проведения ВРТ (рисунок 7).

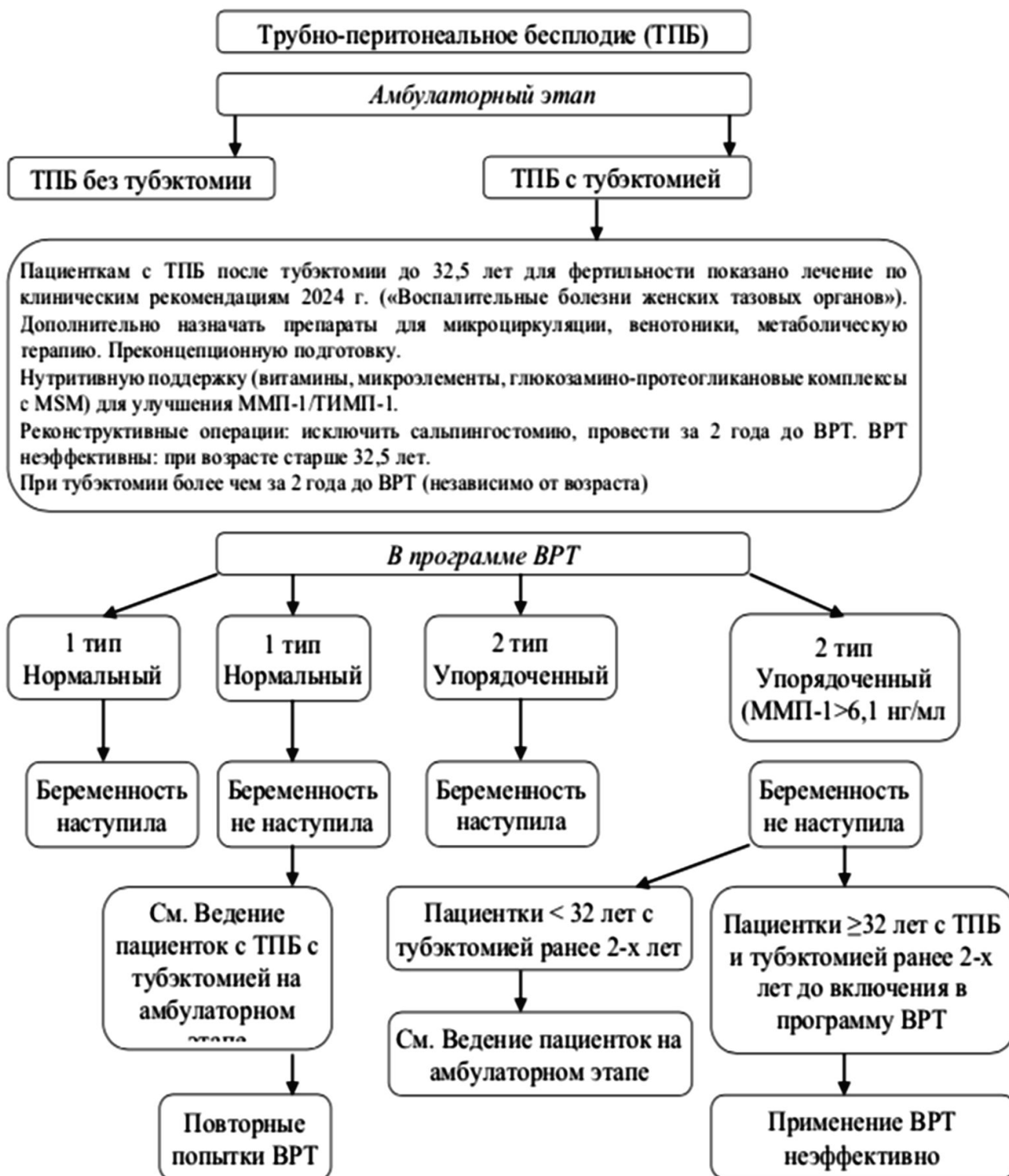


Рисунок 7 – Алгоритм ведения пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием

3. Пациенткам старше 32,5 лет с бесплодием, СПЯ, гиперплазией эндометрия и после тубэктомии, следует рассмотреть нецелесообразность ВРТ (рисунок 8).

4. После неудачных попыток ВРТ пациенткам рекомендуется программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ для обоснования терапевтических мер по восстановлению репродуктивной функции или отказа от проведения ВРТ.

5. Пациенткам с ТПБ и тубэктомией, проведённой менее чем за 2 года до ВРТ, при выявлении фаций 2-го типа в возрасте до 32,5 лет рекомендовать повторные программы ВРТ после реабилитации; старше 32,5 лет или в 27,7–32,4 лет (при тубэктомии, более чем за 2 года до ВРТ) рассмотреть нецелесообразность ВРТ (рисунок 7).

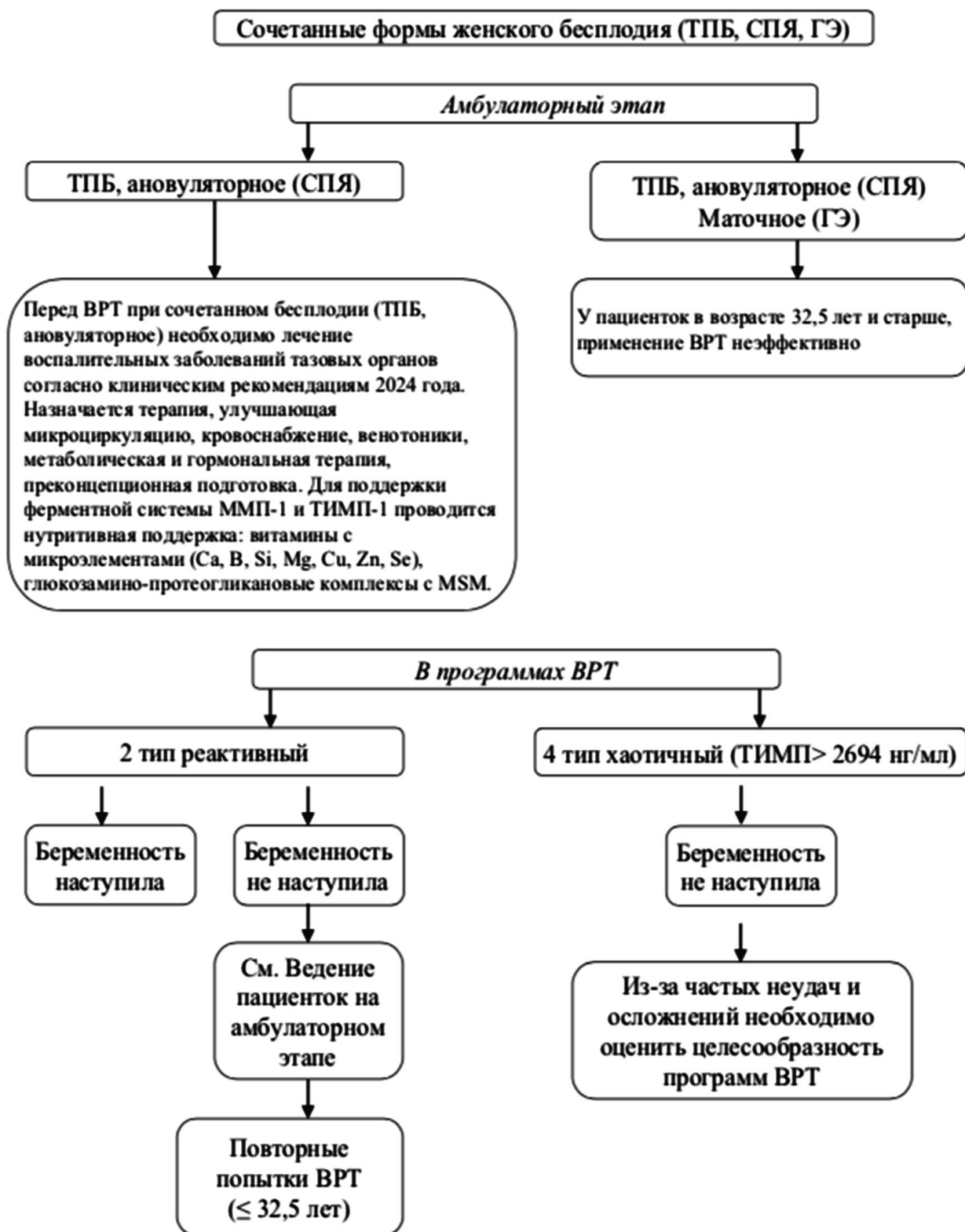


Рисунок 8 – Алгоритм ведения пациенток с сочетанными формами женского бесплодием

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В связи с высокой эффективностью прогнозирования результатов ВРТ по структуре биологических жидкостей и содержанию в них металлопротеиназ (ММП-1 и ТИМП-1) планируется дальнейшая разработка этих технологий в сыворотке крови женщин с бесплодием, а также определение корреляции с их показателями в фолликулярной жидкости для прогнозирования возможных исходов ВРТ перед проведением процедур.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Маринова О.А.** Достижения и неудачи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): почему? / **О.А. Маринова**, С.Г. Милаев // Генетические и морфологические аспекты в диагностике социально значимых болезней. Материалы III Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодёжи (г. Ульяновск, 21–22 ноября 2013 г.): сборник трудов. – Ульяновск, 2013. – С. 88–93.

*2. Клиническая характеристика женщин, использующих методы вспомогательных репродуктивных технологий / Л.И. Трубникова, А.В. Самойлова, **О.А. Маринова** [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 61–71. (ВАК)

3. **Маринова О.А.** Фация фолликулярной жидкости как структурный макропортрет готовности женщин с воспалительным генезом бесплодия к ЭКО / **О.А. Маринова**, М.Л. Албутова, С.Г. Милаев // Год здравоохранения: перспективы развития отрасли. Материалы 51 Межрегиональной научно-практической медицинской конференции (г. Ульяновск, 19–20 мая 2016 г.): сборник трудов. – Ульяновск, 2016. – С. 11–13.

*4. Клиническое значение морфологии фолликулярной жидкости у пациенток с воспалительным генезом бесплодия в прогнозе исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий / Л.И. Трубникова, А.В. Самойлова, **О.А. Маринова** [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 87–103. (ВАК)

*5. Клиническая значимость уровней ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости при различных исходах вспомогательных репродуктивных технологий / Л.И. Трубникова, В.Д. Таджиева, **О.А. Маринова** [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 59–68. (ВАК)

6. **Маринова О.А.** Структура организации фолликулярной жидкости у пациенток программы ВРТ, страдающих эндокринными и смешанными формами бесплодия / **О.А. Маринова**, С.Г. Милаев // Соматическая патология и репродуктивное здоровье. Материалы V Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодёжи (г. Ульяновск, 29–30 ноября 2017 г.): сборник трудов. – Ульяновск, 2017. – С. 33–36.

*7. Применение метода морфологии фолликулярной жидкости в работе врача-репродуктолога / Л.И. Трубникова, А.В. Самойлова, В.Д. Таджиева, **О.А. Маринова** [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2018. – Т. 68(4). – С. 110–116. (ВАК)

8. Алгоритм обнаружения блоковидных трещин на фациях биологических жидкостей человека / В.Р. Крашенинников, Л.И. Трубникова, О.Е. Малё-

нова, **О.А. Маринова** [и др.] // Сборник трудов IV международной конференции и молодежной школы «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2018) – Самара : Новая техника, 2018. – С. 852–859.

9. Трубникова Л.И. Морфологические маркеры фолликулярной жидкости (ФЖ) в оценке готовности организма женщины к использованию программ ВРТ / Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова** // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения региона : материалы 54 межрегиональной научно-практической конференции (г. Ульяновск, 16–17 мая 2019 г.) : сборник трудов. – Ульяновск, 2019. – С. 40–41.

***10.** Особенности краевой дегидратации фолликулярной жидкости у пациенток программ ЭКО и ПЭ с эндокринными нарушениями / Л.И. Трубникова, А.В. Самойлова, В.Д. Таджиева, **О. А. Маринова** [и др.] // Ульяновский медицинко-биологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 23–33. (**ВАК**)

11. Состав фолликулярной жидкости при воспалительном генезе у пациенток, проходящих ЭКО / Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова**, М.Л. Албутова [и др.] // Наука, образование, общество. Материалы международной научно-практической конференции (г. Тамбов, 30 ноября 2020 г.): сборник трудов. Часть 3. – Тамбов, 2020. – Том 3(63). – № 11. – С.10.

12. Трубникова Л.И. Определение металлопротеиназ при лечении бесплодия / Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова**, М.Л. Албутова // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации. Материалы XVII международной научно-практической конференции (г. Пенза, 20 марта 2021 г.): сборник трудов. – Пенза, 2021. – С. 226–227.

13. Программа для ЭВМ «Прогнозирование положительных исходов по морфологии ФЖ» RU 2021617994 от 21.05.2021 г. / **Маринова О.А.**, Булаев А.А., заявители и правообладатели **О.А. Маринова**, А.А. Булаев.

14. Трубникова Л.И. Оценка устойчивости состояния гомеостаза организма у пациенток программы ЭКО / Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова**, М.Л. Албутова // Научные исследования молодых учёных. Материалы XII международной научно-практической конференции (г. Пенза, 27 июня 2021 г.): сборник трудов. – Пенза, 2021. – С. 206–210.

15. Трубникова Л.И. Обнаружение маркеров инфекций в фолликулярной жидкости у пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия в программах ЭКО / Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова**, М.Л. Албутова // World science: problems and innovations. Материалы IV международной научно-практической конференции (г. Пенза, 2021 г.): сборник трудов. – Пенза, 2021. – С. 203–206.

***16. Маринова О.А.** Прогностическое значение определения матриксной металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в исходах ВРТ // **О.А. Маринова**, Л.И. Трубникова, М.Л. Албутова // Гинекология. – М., 2021. – № 6. – Т. 23. – С. 542–547. (**Scopus Q4, RSCI, ВАК, Science Index – 0,791**)

***17.** Трубникова Л.И. Значимость клинических факторов риска в прогнозе неблагоприятных исходов ВРТ / Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова** // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – № 2. – С. 79–84. (**Scopus Q4, RSCI, ВАК, Science Index – 0,552**)

18. Трубникова Л.И. Фация фолликулярной жидкости и ее структурный анализ у пациенток программы ЭКО с эндокринными формами бесплодия /

Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова**, В.Д. Таджиева // World science: problems and innovations. Материалы LXXIV международной научно-практической конференции (г. Пенза, 2023 г.): сборник трудов. – Пенза, 2023. – С. 153–162.

19. Трубникова Л.И. Социальные и медицинские детерминанты репродуктивного состояния здоровья женщины с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова** // Современная наука, общество и образование: актуальные вопросы, достижения и инновации. Материалы VI международной научно-практической конференции (Пенза, 2023 г.): сборник трудов. – Пенза, 2023. – С. 86–95.

***20. Маринова О.А.** Особенности морфологии фолликулярной жидкости, уровней матриксной металлопротеиназы-1 и её ингибитора-1 у пациенток с поликистозными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий / **О.А. Маринова**, Л.И. Трубникова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2024. – № 2. – С. 78–89. (**ВАК**)

***21.** Трубникова Л.И. Корреляционная зависимость уровней тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 и особенностей морфологии фолликулярной жидкости у пациенток с сочетанным (миома матки и эндометриоз) бесплодием в программах ВРТ / Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова** // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – № 4. – С. 21–28. (**Scopus Q4, RSCI, ВАК, Science Index – 0,552**)

***22.** Трубникова Л.И. Сравнительный анализ качества ооцитов у пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Л.И. Трубникова, **О.А. Маринова** // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – № 6. – С. 41–49. (**Scopus Q4, RSCI, ВАК, Science Index – 0,552**)

* – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГн-РГ – агонисты Гн-РГ, антГн-РГ-антагонисты Гн-РГ

БЖ – биологические жидкости

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ИКСИ (ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ММП-1 – матриксная металлопротеиназа-1

ОШ – отношение шансов

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ТИМП-1 – ингибитор матриксной металлопротеиназы-1

ТПБ – трубно-перитонеальное бесплодие

ФЖ – фолликулярная жидкость

Научное издание

Маринова Ольга Анатольевна

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 24.03.2026

Печать трафаретная. Формат 60×84¹/₁₆

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 2628

Отпечатано в ООО «Издательский Дом – Юг»

350010, г. Краснодар, ул. Зиповская, 9, литер «Г», оф. 41/3

Тел. +7(918) 41-50-571

e-mail: id-yug@id-yug.com

Сайт: <https://id-yug.com/>