

ОСТРИНА

Сабина Ярославовна

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У
ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ В ПРОГРАММАХ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Серова Ольга Федоровна

Официальные оппоненты:

Краснопольская Ксения Владиславовна – член корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского», отделение репродуктологии, руководитель отделения.

Гависова Алла Анатольевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт репродуктивной медицины, 1-е гинекологическое отделение, заведующий отделением.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита диссертации состоится «__»_____2025 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01, созданного при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru.

Автореферат разослан «__»_____2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Проблема преодоления бесплодия продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современном мире. Согласно современным данным, частота бесплодия среди женщин репродуктивного возраста составляет 8-12% (La Marca A., 2020). Ведущим методом лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), эффективность которого составляет около 30% (Sydow P., 2020).

Задачи, стоящие на государственном уровне в области репродуктивной медицины, направлены на повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при снижении финансовых затрат (Железнякова И.А. и др., 2023). Неоднородность групп пациенток с бесплодием представляет необходимость выделения основных групп пациенток программ ЭКО, с целью прогнозирования эффективности программ ЭКО всей группы пациенток и определения количества необходимых препаратов для овариальной стимуляции (ОС) и для более точного расчета суммарных доз гонадотропинов (Drakopoulos P., 2023, Daolio, J., 2023).

Ключевым звеном процедуры ЭКО является овариальная стимуляция. Основными клинико-anamнестическими предикторами овариального ответа на стимуляцию являются возраст, овариальный резерв, который в свою очередь определяется уровнем базальной концентрации АМГ, ФСГ и количеством антральных фолликулов (КАФ). Существует несколько типов овариального ответа: гиперергический ответ (более 16 ооцитов), оптимальный ответ (10-15 ооцитов), субоптимальный ответ (4-9 ооцитов) и «бедный» ответ или гипоответ (1-3 ооцита) (Коган И.Ю., и др., 2021).

В ряде случаев низкая эффективность программ ЭКО связана с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом на ОС. Остаются не изученными частота встречаемости, возможность повторения и методы коррекции непрогнозируемого (парадоксального) ответа, при котором наблюдается неожиданно «бедный» или неожиданно гиперергический овариальный ответ (G.M. Baldini, 2023, Polyzos N., 2021). Существует связь среди аллелей генов гонадотропинов, их рецепторами и результатами ОС (Conforti, 2022). Есть данные об ассоциации полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с развитием непрогнозируемого (парадоксального) ответа на ОС (G.M. Baldini, 2023, Перминова С. Г. и др., 2024г). Однако, эти данные разрозненные, немногочисленные и не систематизированы.

Длительное время для стимуляции роста и созревания фолликулов в программах ЭКО использовались оригинальные рекомбинантные гонадотропины, однако в связи со сроком окончания патентов, были разработаны и представлены их биоаналоги. Таким препаратом является отечественный биоаналоговый фоллитропин альфа. Проведенное ретроспективное исследование показало эффективность и безопасность при овариальной стимуляции у пациенток циклах ЭКО (Камилова Д.П. и др., 2021). Однако, не изучена возможность применения этих препаратов у так называемых «трудных» пациенток, к которым относятся пациентки с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом.

В связи с вышесказанным, представляется актуальным и перспективным проведение данного исследования, посвященное выделению основных групп пациенток программ ЭКО, определению оптимальной схемы расчета необходимой суммарной дозы гонадотропинов для ОС и изучению непрогнозируемого (парадоксального) ответа, включая определение предикторов и дифференцированный подход к ОС у пациенток с таким овариальным ответом в анамнезе.

Цель исследования

Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием путем разработки дифференцированного подхода к овариальной стимуляции для профилактики непрогнозируемого ответа с использованием отечественного биоаналога фоллитропина альфа с учетом молекулярно-генетических предикторов и оптимизации расчета необходимых доз гонадотропинов при планировании программ.

Задачи исследования

1. Определить основные группы пациенток программ ЭКО на основании анализа их возраста, эффективности программ и суммарной дозы примененных гонадотропинов. Сравнить необходимую суммарную дозу гонадотропинов на овариальную стимуляцию при стандартном расчете и при расчете с учетом группы пациенток программ ЭКО.
2. Дать клинико-anamnestическую характеристику пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом на овариальную стимуляцию в основных группах программ ЭКО, определить частоту встречаемости, повторяемости и типы данного ответа.
3. Оценить эмбриологические характеристики и исходы программ ЭКО у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом.

4. Определить частоту встречаемости полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом на овариальную стимуляцию в анамнезе и его ассоциацию с типом парадоксального овариального ответа.

5. Провести сравнительный анализ эффективности овариальной стимуляции с применением оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

6. Разработать алгоритм дифференцированного ведения пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе с учетом полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* и оценить его эффективность.

Научная новизна исследования

Выделены основные группы пациенток программ ЭКО на основании анализа клинико-anamnestических данных, суммарной дозы гонадотропинов, затраченных в овариальной стимуляции, а также на эффективности проведенных программ. Определены типы непрогнозируемого (парадоксального) ответа на овариальную стимуляцию: гиперергический («бедный») и гиперергический. Представлены данные о частоте встречаемости и повторяемости непрогнозируемого (парадоксального) ответа у пациенток программ ЭКО. Показано его влияние на эмбриологические характеристики и исходы программ.

Выявлена предиктивная значимость клинико-anamnestических и лабораторных данных, а также полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* в формировании непрогнозируемого (парадоксального) ответа на овариальную стимуляцию у пациенток программ ЭКО. Определены факторы риска парадоксального ответа. Установлена ассоциация определенных полиморфизмов гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с типом непрогнозируемого (парадоксального) ответа.

Обоснована целесообразность проведения овариальной стимуляции в программах ЭКО с использованием отечественного препарата биоаналога фоллитропина альфа у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе. Показана возможность снижения повторяемости непрогнозируемого (парадоксального) ответа при дифференцированном подходе к овариальной стимуляции.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного исследования выявлены факторы риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа, ведущим из которых является тип полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. Определены показания для

проведения молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* у пациенток перед началом программы ЭКО наряду с основным клинико-лабораторным обследованием. Разработан алгоритм дифференцированного подхода к ведению пациенток в программах ЭКО, который позволяет проводить овариальную стимуляцию с учетом риска и типа непрогнозируемого (парадоксального) ответа с использованием отечественного фоллитропина альфа. Показано преимущество расчета требуемой суммарной дозы гонадотропинов с учетом группы пациенток программ ЭКО и типом непрогнозируемого (парадоксального) ответа по сравнению со стандартной схемой расчета.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа проводилась базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОПЦ» (заведующая – Федорова Е.А.) кафедры Акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (главный врач и заведующий кафедры – д.м.н., профессор Серова О.Ф.) в период с октября 2021 года по август 2024 года.

Методология данной работы заключалась в системном подходе и комплексном анализе клинико-anamnestических данных пациенток программ ЭКО, результатов исследования гормонального и молекулярно-генетического профиля.

На 1-ом ретроспективном этапе сформированы 3 группы из 920 пациенток, которые определяются возрастом, эффективностью проведенных программ ЭКО и количеству затрачиваемых препаратов: группа I – пациентки в возрасте до 35 лет; группа II – пациентки в возрасте 36-39 лет; группа III – пациентки 40 лет и старше. Проведен анализ клинико-anamnestических и клинико-лабораторных данных пациенток и результатов проведенных программ ЭКО. В возрастных группах пациенток были выделены подгруппы с учетом типа овариального ответа на овариальную стимуляцию в соответствии с рекомендациями (Коган И.Ю., и соавторы, 2021): 1-я подгруппа – «бедный» ответ, 2-я подгруппа – оптимальный ответ, 3-я подгруппа – гиперергический ответ. На первом этапе работы под «бедным» ответом – гипоответ (1-3 ооцита) и субоптимальный ответ (4-9 ооцитов), гиперергический ответ (16 и более ооцитов), оптимальный ответ (10-15 ооцитов). В каждой возрастной группе определялся удельный вес пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом на овариальную стимуляцию.

На 2-ом этапе проведено проспективное когортное исследование. Сформированы 3 группы из 203 пациенток с бесплодием имеющих в предыдущих программах ЭКО неудачу на фоне непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа из трех основных групп, оценена

возможность использования отечественного биоаналога рФСГ, определялась ассоциация полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с типом овариального ответа у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе и разработан алгоритм дифференцированного ведения пациенток в программах ЭКО с учетом молекулярно-генетических маркеров овариальной стимуляции.

На 3-м этапе работы проведена апробация предложенного алгоритма в дизайне проспективного когортного исследования. Было отобрано 36 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе. Были проведены повторные программы ЭКО с применением отечественного рФСГ у пациенток, носительниц гомозиготного аллеля G/G и A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с дифференцированным проведением ОС (со снижением или повышением стартовой дозы рФСГ).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст пациенток от 18 до 49 лет; программа ЭКО в анамнезе 1 и более; женское бесплодие трубного происхождения и/или мужской фактор бесплодия, без выраженной патозооспермии, информированное согласие на участие в исследовании

Критерии невключения пациентов: наличие противопоказаний для проведения программы ЭКО по приказу МЗ РФ от 31.07.2020 №803Н, а также с экстрагенитальной патологией и онкологическими заболеваниями; тяжелые формы мужского бесплодия; использование донорских ооцитов; оперативные вмешательства на яичниках; хромосомные аномалии; пороки развития половых органов; генетические аномалии; иммунодефицитные состояния, в том числе ВИЧ-инфекция.

Все пациентки обследованы согласно приказу МЗ РФ №803Н от 31.07.2020г. Специальный метод исследования включал проведение молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* в сыворотке крови методом ПЦР, который проводился у пациенток на 2-м этапе исследования наряду с клиничко-лабораторным обследованием перед повторной программой ЭКО. Анализ полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* в генотипе пациенток проводился в лаборатории ООО «ДНКМ», лицензия № Л041-01137-77/00363245.

Овариальная стимуляция в программе ЭКО проводилась по протоколу с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ) в комбинации с препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) со 2-3 дня менструального цикла с индивидуально подобранной стартовой дозой на основании возраста, анамнеза и параметров овариального резерва. Коррекцию дозы гонадотропинов, введение препарата ант-ГнРГ и триггера овуляции определяли в зависимости от овариального ответа. Трансвагинальная пункция фолликулов (ТВП) проводилась через 36 часов после введения

триггера овуляции. Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки производили на 5-е сутки после оплодотворения. С целью поддержки посттрансферного периода программы ЭКО, пациенткам назначался микронизированный прогестерон вагинально в дозе 600 мг в сутки. Эффективность программы ЭКО оценивалась через 10-14 дней после ПЭ путем оценки концентрации β -ХГ в сыворотке крови. Клиническая беременность подтверждалась по данным УЗИ на 21 день после ПЭ.

Расчет суммарной дозы гонадотропинов для планируемых программ ЭКО, проводился с учетом рекомендованных усредненных показателей частоты предоставления гонадотропинов на один цикл ЭКО согласно приказу МЗ РФ №556Н от 30.10.2012г. (утратил силу с 13.09.2024 г.): ССД рФСГ 150 МЕ, СКД рФСГ 2400 МЕ.

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 («Microsoft», США) и JMP Pro 17 («SAS», США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лиллиефорса, также выполнялась визуальная соответствие теоретическому распределению с помощью диаграмм Q-Q plot. Показатели, соответствующие нормальному распределению или близкому к нему, описывались средней и стандартным отклонением в формате « $M \pm SD$ ». Качественные данные представлялись в виде абсолютного и относительного значения – n (%). Сопоставления для двух групп по количественным переменным осуществлялось с помощью непараметрического критерия U-Манна-Уитни, для трех и более – с помощью критерия Краскела-Уоллеса. Значимость различий между исследуемыми группами для бинарных и номинальных шкал осуществлялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Изучение связи между определенными факторами и наличием признаков выполнялось в модели бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). В многофакторный регрессионный анализ включались показатели, продемонстрировавшие значимость различий на уровне 0,1.

Для оценки диагностической эффективности показателей применялся ROC-анализ с оценкой площади под характеристической кривой. Точка отсечения устанавливалась на основании наивысшего значения индекса Юдена и соответствовало наиболее оптимальному соотношению чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. С целью коррекции уровня ошибки I первого рода при проведении множественных попарных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Положения, выносимые на защиту

1. Основные группы пациенток программ ЭКО определяются возрастом, эффективностью проведенного лечения и количеством затраченных препаратов. Расчет суммарной дозы гонадотропинов оптимально проводить с учетом основных групп пациенток. В программах ЭКО в 42,8% случаев наблюдается непрогнозируемый (парадоксальный) ответ, который ассоциирован со снижением параметров эмбриогенеза и эффективности программ ЭКО. Максимальное количество непрогнозируемых (парадоксальных) ответов наблюдается в первой и третьей возрастной группах пациенток. Факторами риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа являются: уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл; количество полученных ооцитов менее или равно 4 («бедный» овариальный ответ); количество полученных ооцитов более или равно 16 (гиперергический тип овариального ответа) в предыдущих программах ЭКО.

2. Пациентки с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе при повторной программе ЭКО дают непрогнозируемый ответ в 36,3%. Повторный непрогнозируемый (парадоксальный) ответ ассоциирован с полиморфизмом гена FSHR 2039 A>G (rs6166). Полиморфизм гена FSHR (2039 A>G, rs6166) оказывает значительное влияние на процесс овариальной стимуляции в рамках программ ЭКО. Генотип A/A коррелирует с «бедным» ответом на стимуляцию в 84,1% случаев, в то время как генотип G/G, напротив, предрасполагает к гиперергическому ответу на стимуляцию в 100% случаев, что ведет к снижению эффективности программ ЭКО и приводит к развитию СГЯ в 48,3% случаев. Носительство генотипа G/A – к оптимальному ответу в 63,2% случаев.

3. Протоколы овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе с применением отечественного биоаналога фоллитропина альфа в сравнении с оригинальным препаратом сопоставимы по эмбриологическим характеристикам и исходам программ ЭКО. Предложенный алгоритм ведения пациенток в программах ЭКО, с дифференцированным проведением овариальной стимуляции (со снижением или повышением стартовой дозы гонадотропинов) и использованием отечественного фоллитропина альфа

повышает эффективность программ ЭКО на 5,35% и снижает частоту непрогнозируемого (парадоксального) ответа на 24,0%.

Личный вклад автора

Автор был активно вовлечён в процесс определения вектора научного исследования, постановки целей и задач, а также в планирование и разработку дизайна. Он проводил клинико-лабораторные исследования, анализировал и интерпретировал полученные результаты, а также занимался статистической обработкой данных. Автор лично сопровождал пациенток на всех этапах лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), собирал данные и анализировал их с использованием современных статистических методов.

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Исследование было представлено на заседании апробационной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Федеральный медико-биологический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России 17 октября 2023 года.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования определяется достаточным объемом выборки пациенток, использованием современных методов исследования, результатами статистической обработки данных.

Внедрение результатов исследования в практику

На основе полученных сведений был разработан алгоритм, предоставляющий возможность дифференцированного подхода к проведению программ ЭКО с учётом молекулярно-генетических маркеров. Этот алгоритм был успешно внедрён в практику отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОПЦ». По теме диссертации было опубликовано 12 научных работ, 4 из которых были опубликованы в рецензируемых журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование включает в себя введение, четыре главы, заключение, практические рекомендации, список условных обозначений, список литературных источников и приложение. Общий объем диссертации составляет 103 страницы. В тексте содержится 17 иллюстраций и 29 таблиц. В списке литературы, составленном в процессе работы над исследованием, представлено 80 источников, из которых 19 – отечественных авторов, а 61 — зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

На 1-м ретроспективном этапе исследования проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических и клинико-лабораторных данных пациенток с проведенными программами ЭКО в анамнезе (n=920), с целью выделения основных групп пациенток программ ЭКО (Таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-anamnestические и клинико-лабораторные показатели пациенток.

Исследуемые параметры	I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)	P
Возраст, лет*	32 (30; 34)	37 (36; 38)	41 (40; 43)	<0,0001
КАФ, шт*	9 (7; 11)	7 (6; 10)	7 (5; 9)	<0,0001
АМГ, нг/мл*	2,9 (1,7; 4,5)	1,91 (1,27; 3,3)	1,5 (1,04; 2,08)	<0,0001
ФСГ, мЕд/мл*	7,04*** (5,5; 8,5)	7,53*** (5,73; 9,23)	7,9*** (6,39; 9,6)	<0,0001
Средняя суточная доза ГТ, МЕ/сут*	175 (150; 225)	220 (175; 250)	225 (200; 285)	<0,0001
Суммарная доза ГТ, МЕ*	1800,0 (1500,0; 2250,0)	2122,5 (1750,0; 2600,0)	2475,0 (2135,0; 2837,5)	<0,0001
Количество дней ОС, дней*	10 (9; 11)	10 (9; 11)	11 (9,5; 12)	0,0746
Эффективность на цикл ЭКО**	133 (26,1%)	62 (23,1%)	21 (14,7%)	0,8415

Примечание: * - данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й процентиль; Q3 – 75-й процентиль (сопоставление групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса). ** - данные представлены в виде абсолютных чисел N и процентной доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) (сопоставление групп с помощью критерия Хи-квадрат (X²)). ***p>0,05 - данные представлены при множественном сравнении (поправка Бонферони).

Группы статистически различаются по возрасту. Возраст закономерно выше в III группе по сравнению с пациентками в I и II группах (p<0,0001). При оценке гормональных показателей пациенток, включенных в исследование, отмечается статистически значимое снижение уровня АМГ в III группе 40 лет и старше (p<0,0001). Статистически значимых отличий концентрации ФСГ в трех группах выявлено не было (p>0,05). Длительность овариальной стимуляции сопоставима в трех группах и составила в среднем 10 дней. Среднесуточная доза и суммарная доза гонадотропинов были ниже у пациенток в I группе до 35 лет, выше в III группе 40 лет и старше. Наименьшая эффективность овариальной стимуляции наблюдается в III группе 40 лет и старше, что связано со старшим репродуктивным возрастом пациенток. Суммарная доза гонадотропинов у основных групп пациенток при проведении программ ЭКО ниже на 15,9% (351 245,0 МЕ) по сравнению со стандартным расчетом при планировании этих программ.

Оптимальный овариальный ответ наблюдался у 435 пациенток, включенных в исследование, что составило 47,2%. «Бедный» овариальный ответ наблюдался у 368 пациенток (40%). Гиперергический овариальный ответ в трех группах определялся у 117 женщин, и составил 12,7%.

Были проанализированы возрастные группы пациенток с целью выявления непрогнозируемого (парадоксального) ответа у пациенток с ожидаемым оптимальным ответом в овариальной стимуляции. Непрогнозируемый (парадоксальный) ответ преобладает в I и III возрастных группах, и составил 45,38% и 45,45% соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение непрогнозируемого (парадоксального) ответа по возрастным группам.

Исследуемый параметр	I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)	P
Непрогнозируемый (парадоксальный) ответ	231 (45,38%)	98 (36,57%)	65 (45,45%)	0,0485

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (X²).

В I группе до 35 лет непрогнозируемый (парадоксальный) «бедный» ответ наблюдался у 116 человек (50,3%) ($p=0,2210$). У 25 пациенток (10,8%) выявлен непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический овариальный ответ, и как следствие, высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) ($p=0,2210$). Во II группе 35-39 лет непрогнозируемый (парадоксальный) гипоответ наблюдался у 41 человек (41,8%) ($p=0,2210$). Гиперергический непрогнозируемый (парадоксальный) ответ, и как следствие, риск развития СГЯ, отмечался у 10 пациенток (10,3%) ($p=0,2210$). В III группе 40 лет и старше у пациенток с ожидаемым оптимальным ответом непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический ответ наблюдался у 8 человек (12,3%) ($p=0,2210$). У 26 пациенток (40,0%) выявлен непрогнозируемый (парадоксальный) «бедный» ответ ($p=0,2210$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение непрогнозируемого (парадоксального) ответа в зависимости от типа овариального ответа по возрастным группам.

Возрастная группа	Непрогнозируемый бедный ответ	Оптимальный ответ	Непрогнозируемый гиперергический ответ	P
I группа до 35 лет, n=231	116 (50,3%)	90 (38,9%)	25 (10,8%)	0,2210
II группа 36-39 лет, n=98	41 (41,8%)	47 (47,9%)	10 (10,3%)	
III группа старше 40 лет, n=65	26 (40,0%)	31 (47,7%)	8 (12,3%)	

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (X^2).

Таким образом, непрогнозируемый «бедный» ответ развился у 183 человек и составил 19,8%. Непрогнозируемый гиперергический ответ у 43 пациенток и составил 4,7%.

В выделенных возрастных группах определяли частоту повторения непрогнозируемого (парадоксального) ответа, который наблюдался у 394 из 920 человек и составил 42,8%.

На основании выделенных показателей, далее в модели бинарной логистической регрессии проведена оценка связи показателей с вероятностью непрогнозируемого (парадоксального) ответа). В многофакторную модель включались как количественные, так и качественные показатели, продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторной оценке на уровне $p<0,01$. Отрезные точки для количественных показателей на

основании проведенного ROC-анализа, и соответствовали наивысшему значению индекса Юдена для каждого исследуемого показателя. В финальной регрессионной модели, статистическая значимость связи с наличием непрогнозируемого (парадоксального) ответа сохранилась только для трех показателей: уровень ФСГ, количество ооцитов и гиперергический тип ответа в предыдущие ЭКО. Факторами рисками ассоциированными с повторным непрогнозируемым (парадоксальным) ответом, являлись: количество полученных ооцитов менее или равно 4 («бедный» овариальный ответ) ($p < 0,0001$); количество полученных ооцитов более или равно 16 (гиперергический тип ответа) ($p < 0,0001$), уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл ($p = 0,0023$) (Таблица 4 и на Рисунке 2).

Таблица 4 – Факторы риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа.

Факторы	ОШ (95% ДИ)	P
ФСГ > 8,35 мЕд/мл	1,51 (1,07 – 2,14)	0,0023
Ооциты ≤ 4	6,79 (4,49 – 10,28)	<0,0001
Гиперергический тип ответа в предыдущих ЭКО	4,12 (2,37 – 7,17)	<0,0001

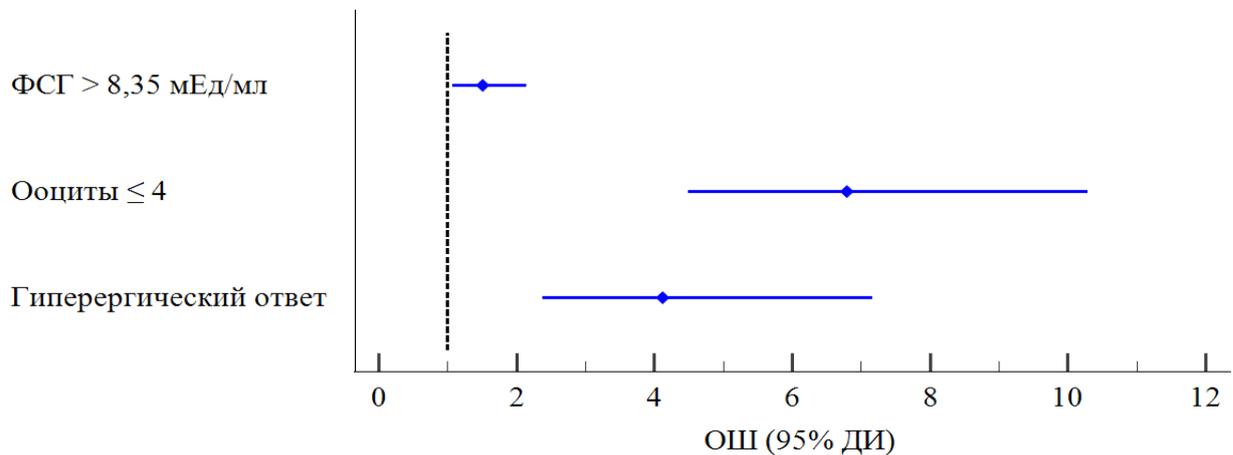


Рисунок 1 – Факторы риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа.

На 2-м проспективном этапе исследования в трех возрастных группах, у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе, было проведено специальное исследование полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*).

Далее, 197 пациенткам проведена повторная овариальная стимуляция со 2-3 дня менструального цикла с ант-ГнРГ с использованием рФСГ – оригинальным фоллитропином альфа (n=96) и его отечественным биоаналогом (n=101) (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика овариальной стимуляции с применением оригинального рФСГ и его отечественного биоаналога у пациенток с непрогнозируемым ответом.

Исследуемые параметры	Оригинальный рФСГ n=96	Отечественный биоаналог рФСГ n=101	P
Средняя суточная доза ГТ, МЕ/сут	200 (150; 233,48)	200 (153,75; 225)	0,2882
Суммарная доза ГТ, МЕ	2000,0 (1650,0; 2418,75)	2000,0 (1725,0; 2325,0)	0,9302
Количество дней ОС, дней	10 (9; 11)	10 (10; 11)	0,2573

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Манна-Уитни.

В протоколах ЭКО непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ наблюдался у 113 человек из 197 и составил 57,36% (p=0,0047). Статистически не отличались показатели оогенеза и эмбриогенеза в программах ЭКО при сравнении гонадотропинов (p>0,05) (Таблица 6). Частота СГЯ при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 9,38%, при стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ – 12,87%. Эффективность овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе при стимуляции оригинальным рФСГ составила 19,7%, при стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ составила 20,8% и была сопоставима.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика показателей оогенеза и эмбриогенеза рекомбинантного рФСГ и отечественного биоаналога в группах с парадоксальным овариальным ответом.

Исследуемые параметры	Оригинальный рФСГ n=96	Отечественный биоаналог рФСГ n=101	P
Общее числа фолликулов*	4 (4; 8)	4 (4; 9)	0,5182
Общее количество ооцитов*	4 (3; 5)	4 (4; 8)	0,1486

Продолжение таблицы 6.

Доля зрелых ооцитов (M2) *	3 (2; 4)	3 (2; 6)	0,3301
Количество зигот (2pn) *	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,2546
Количество бластоцист*	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,6709
Частота бластуляции **	42,6%	37,7%	0,4678
СГЯ**	9 (9,38%)	13 (12,87%)	0,4361
Частота наступления беременности на перенос эмбриона**	19 (19,7%)	21 (20,8%)	0,5511

Примечание: * - данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Манна-Уитни. ** - данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (X^2).

Проведен анализ ассоциации полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с типом овариального ответа в протоколе овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом. Носительство генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* ассоциировано с нормальным овариальным ответом в 63,16% случаев, носительство аллеля A/A ассоциировано с бедным овариальным ответом в 84,1% случаев, носительство генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* предрасполагает к гиперергическому ответу в 100% случаев, и как следствие высокому риску развития СГЯ в 48,3%. СГЯ наблюдался в 9,4% случаев у пациенток с гомозиготным носительством аллеля A/A, в 48,3% у пациенток с гомозиготным носительством аллеля G/G, при носительстве гетерозиготного аллеля G/A в 8,2% случаев ($p < 0,0001$). Статистически значимо отмечается высокая частота СГЯ у пациенток с гомозиготным носительством аллеля G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* (Таблица 7, Рисунок 2).

Таблица 7 – Ассоциация полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) с типом непрогнозируемого (парадоксального) ответа.

Полиморфизм гена <i>FSHR</i> 2039 A>G (<i>rs6166</i>)	Непрогнозируемый «бедный» ответ n=69	Непрогнозируемый гиперергический ответ n=25	Оптимальный ответ n=19	P
Генотип G/A	9 (13,04%)	–	12 (63,16%)	<0,0001
Генотип G/G	2 (2,90%)	25 (100%)	2 (10,53%)	
Генотип A/A	58 (84,06%)	–	5 (26,32%)	

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

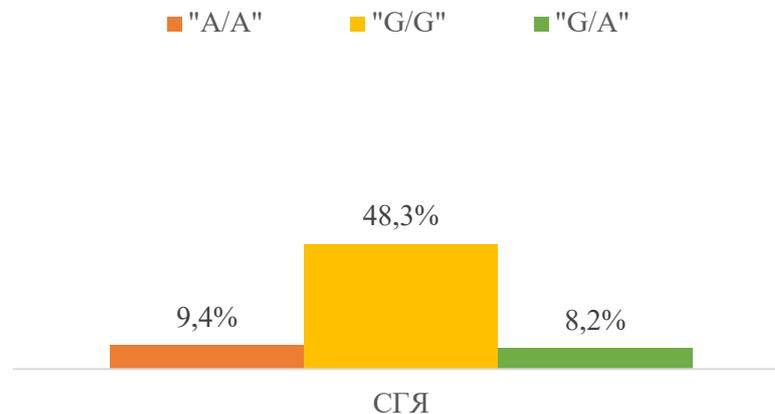


Рисунок 2 – Распространенность СГЯ по типам полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*).

У пациенток с непрогнозируемым «бедным» ответом (n=138) выявлено значимое снижение параметров оогенеза: количество аспирированных ооцитов, зрелых ооцитов и эмбриогенеза: количества зигот и бластоцист по сравнению с группой пациенток с нормальным овариальным ответом (p<0,0001). В группе пациенток с парадоксальным гиперергическим ответом (n=29) выявлено значимое повышение параметров оогенеза: количество аспирированных ооцитов, зрелых ооцитов и эмбриогенеза: количества зигот и бластоцист по сравнению с группой пациенток с нормальным овариальным ответом (p<0,0001), а также высокий риск развития СГЯ – 55,17% (p<0,0001) (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика параметров оогенеза и эмбриогенеза у пациенток в программах ЭКО по типу парадоксального ответа.

Исследуемый показатель	Непрогнозируемый бедный ответ, n=138	Непрогнозируемый гиперергический ответ, n=29	Оптимальный ответ, n=30	P
Общее количество фолликулов*	4 (4; 4)	16 (16; 17)	10 (8,25; 11)	<0,0001
Общее количество ооцитов*	4 (3; 4)	15 (13; 16)	8 (6,25; 11)	<0,0001
Доля зрелых ооцитов (МП)*	3 (2; 3)	8 (6; 10)	6 (4,25; 7)	<0,0001
Количество зигот (2pn)*	2 (1; 4)	5 (3; 7)	4 (2; 5)	<0,0001
Количество бластоцист*	1 (1; 2)	4 (3; 6)	3 (2; 4)	<0,0001
СГЯ*	6 (4,35%)	16 (55,17%)	0 (0,00%)	<0,0001
Частота бластуляции*	37,7%***	27,6%	46,7%***	0,3180
Частота наступления беременности на цикл ЭКО*	35 (25,36%)	7 (24,14%)	10 (33,3%)	0,5983

Примечание: * - данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Краскела-Уоллиса. ** - данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (X^2). *** $p>0,05$ - данные представлены при множественном сравнении (поправка Бонферони).

На основании проведенного исследования и полученных данных был разработан и внедрен алгоритм дифференцированного подхода к овариальной стимуляции с целью профилактики повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа с учетом молекулярно-генетических маркеров (Рисунок 3).

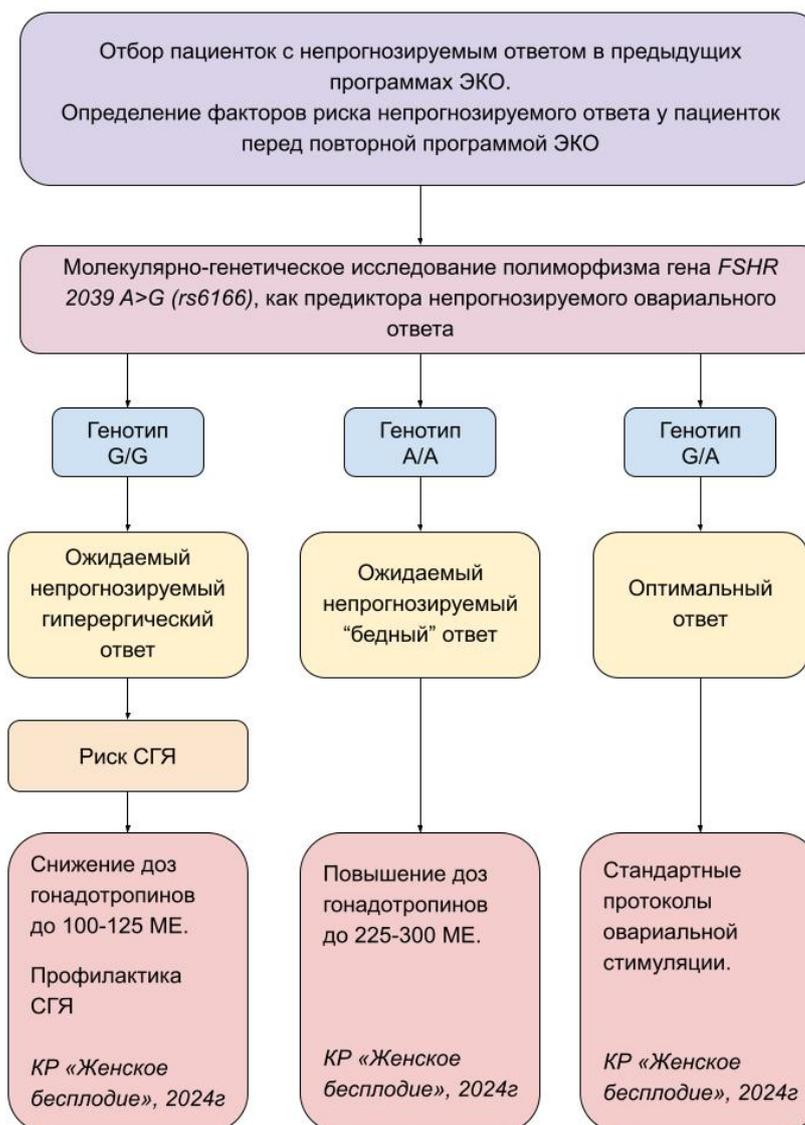


Рисунок 3 – Алгоритм дифференцированного ведения пациенток в программах ЭКО с учетом молекулярно-генетических маркеров овариальной стимуляции.

На 3-м этапе исследования были проведены повторные программы ЭКО (n=36) с применением отечественного рФСГ с учетом носительства аллеля G/G (n=17) и A/A (n=19) полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. У пациенток, носительниц аллеля A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с непрогнозируемым (парадоксальным) «бедным» ответом в анамнезе, овариальная стимуляция проведена с повышением стартовой дозы отечественного рФСГ до 225-300 МЕ согласно КР «Женское бесплодие», 2024г. У пациенток, носительниц аллеля G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с непрогнозируемым (парадоксальным) гиперергическим ответом в анамнезе, овариальная стимуляция проведена со снижением стартовой дозы отечественного рФСГ до 100-125 МЕ согласно КР «Женское бесплодие», 2024г.

Частота повторного непрогнозируемого ответа ниже и составила 33,3%, по сравнению с предыдущими программами ЭКО (57,3%); эффективность на

цикл ЭКО в данных группах составила 30,5% (n=11), по сравнению с предыдущими программами ЭКО (25,2%). Таким образом, дифференцированный подход к овариальной стимуляции при повторной программе ЭКО у пациенток с непрогнозируемым ответом в анамнезе, позволил повысить эффективность программ ЭКО на 5,35% и снижению частоты повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа на 24,0% (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты внедрения разработанного алгоритма.

Исследуемый показатель	Группа пациенток с генотипом A/A, n=19	Группа пациенток с генотипом G/G, n=17	P
Суммарная доза гонадотропина, МЕ*	2120,0 (1875,0; 2445)	1851,0 (1385,0; 1989,0)	<0,0001
Частота парадоксального ответа в повторных ОС, %**	7 (36,8%)	5 (29,4%)	0,0080
Частота наступления беременности на цикл ЭКО, %**	6 (31,6%)	5 (29,4%)	0,0460

Примечание: * - данные представлены в виде Ме (Q1;Q3); где Ме – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Краскела-Уоллиса. ** - данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

ВЫВОДЫ

1. Выделены основные группы пациенток программ ЭКО: I группа: до 35 лет (n=509), эффективность на цикл ЭКО составила – 26,1%, суммарная доза гонадотропинов – 1800,0 (1500,0; 2250,0). Вторая группа: 36-39 лет (n=268), эффективность – 23,1%; суммарная доза гонадотропинов – 2122,5 (1750,0; 2600,0). Третья группа – старше 40 лет – 143 человека, эффективность – 14,7%; 2475,0 (2135,0; 2837,5). У основных групп пациенток программ ЭКО общая доза гонадотропинов оказалась на 15,9% меньше (351 245,0 МЕ) по сравнению с ожидаемой дозой при стандартном расчёте.

2. Непрогнозируемый (парадоксальный) ответ встречается в 42,82% случаев в программах ЭКО. В первой группе – до 35 лет, непрогнозируемый (парадоксальный) ответ развился у 231 пациентки (45,38%); во второй группе – 36-39 лет, у 98 человек (36,57%), в третьей группе непрогнозируемый (парадоксальный) ответ определялся у 65 пациентов (45,45%) (p=0,0194). Максимальное количество непрогнозируемый

(парадоксальный) ответ наблюдается в I и III третьей возрастной группе пациенток.

3. Непрогнозируемый (парадоксальный) «бедный» ответ в I группе до 35 лет развился у 116 человек (50,3%) ($p=0,2210$), во II группе 35-39 лет – у 41 человек (41,8%) ($p=0,2210$), в III группе 40 лет и старше – у 26 пациенток (40,0%) ($p=0,2210$). Непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический овариальный ответ, и как следствие, высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) развился в I группе до 35 лет развился у 25 пациенток (10,8%) ($p=0,2210$), во II группе 35-39 лет – у 10 пациенток (10,3%) ($p=0,2210$), в III группе 40 лет и старше – у 8 человек (12,3%) ($p=0,2210$).

4. Факторами риска повторного непрогнозируемого (парадоксального) ответа являются: уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл; количество полученных ооцитов менее или равно 4 («бедный» ответ); количество полученных ооцитов более или равно 16 (гиперергический ответ) в предыдущих программах ЭКО; носительство генотипов G/G и A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. Статистически значимых факторов риска парадоксального ответа для пациенток планирующих первую программу ЭКО не установлено.

5. Носительство генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* наблюдается 100% случаев гиперергического овариального ответа ($p<0,0001$). «Бедный» овариальный ответ с генотипом A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* встречается в 84,06% случаев ($p<0,0001$). Носительство генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* приводит к оптимальному ответу в 63,16% случаев ($p<0,0001$).

6. В программах ЭКО у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) «бедным» ответом снижение параметров оогенеза (количество зрелых ооцитов 3 (2; 3)) и эмбриогенеза (количество зигот - 2 (1; 2)) и бластоцист 1 (1; 2)) ассоциировано с носительством генотипа A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*.

7. У пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) гиперергическим ответом повышение параметров оогенеза (количество зрелых ооцитов 8 (6; 10)) и эмбриогенеза (количество зигот 5 (3; 7)) и бластоцист 4 (3; 6)), ассоциировано с носительством генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, при этом повышает риск развития СГЯ, что оказывает негативное влияние эффективность программ ЭКО. У пациенток в данной группе СГЯ наблюдался в 55,17% случаев ($p<0,0001$).

8. У пациенток, являющихся носителями генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, наблюдается оптимальный овариальный ответ в протоколе стимуляции, что встречается в 63,16% случаев ($p < 0,0001$).

9. Эффективность овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе при использовании оригинального фоллитропина альфа и его отечественный биоаналог сопоставима, и составила 19,7% и 20,8% соответственно ($p = 0,0511$).

10. Алгоритм дифференцированного подхода к ведению программ ЭКО основных групп пациенток с целью профилактики непрогнозируемого (парадоксального) ответа предусматривает выявление факторов риска, молекулярно-генетическое исследование и дифференцированного подхода к овариальной стимуляции.

11. Дифференцированный подход к овариальной стимуляции при повторной программе ЭКО у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе, позволил повысить эффективность программ ЭКО на 5,35% ($p = 0,0489$) и снизить частоту повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа на 24,0% ($p = 0,0091$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При вступлении пациенток в программы ЭКО, имеющих в непрогнозируемый (парадоксальный) ответ в анамнезе, необходимо проводить оценку факторов риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа: уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл; количество полученных ооцитов менее или равно 4 («бедный» ответ); количество полученных ооцитов более или равно 16 (гиперергический ответ) в предыдущих программах ЭКО.

2. Проведение молекулярно-генетического исследования для определения генотипа полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* у женщин с целью выявления типа непрогнозируемого овариального ответа. Если у женщин с генотипом G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* наблюдается гиперергический ответ яичников, необходимо проводить протоколы стимуляции с профилактикой СГЯ и понижением стартовой дозы гонадотропинов до 125 МЕ. При ожидаемом «бедном» ответе, при носительстве генотипа A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, с целью профилактики необходимо проводить протоколы с повышением стартовой дозы гонадотропинов до 225 МЕ.

3. Определение необходимого количества гонадотропинов для планирования общего количества программ ЭКО целесообразно проводить

с учетом выделенных основных групп пациенток программ ЭКО, что уменьшает количество планируемых гонадотропинов на 15,9%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций:

1. Роль лютеинизирующего гормона в овариальной стимуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы) / Рудакова Е.Б., Серова О.Ф., Стрижова Т.В., Федорова Е.А., **Острина С.Я.** // Проблемы репродукции. – 2022. – № 28. – С. 29–135.
2. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа в программах экстракорпорального оплодотворения / **Острина С.Я.**, Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // Медицинский совет. – 2023. – №17. – С. 268-273.
3. Гонадотропины в протоколах индукции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения. (Литературный обзор) / **Острина С.Я.**, Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // Гинекология. – 2024. – №26. – С. 16-21.
4. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения в зависимости от типа овариального ответа на стимуляцию. / **Острина С.Я.**, Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // Клиническая медицина. – 2024. – № 102. – С. 104-110.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов:

1. **Острина С.Я.** Персонализированный подход к овариальной стимуляции у пациенток с парадоксальным ответом в программах ЭКО / Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. – 2022. – №4. – С. 5-10.
2. **Острина С.Я.** Основные группы пациенток программ экстракорпорального оплодотворения. / Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // Сборник статей IV Научно-практической конференции «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов. – 2022. – С.210.
3. **Острина С.Я.** Парадоксальный ответ на овариальную стимуляцию в различных группах пациенток программ экстракорпорального оплодотворения. / Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А //

Сборник материалов школы-конференции молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения 2022». – 2022. – С.197.

4. **Острина С.Я.** Особенности парадоксального ответа в овариальной стимуляции у пациентов в различных возрастных группах программ ЭКО с учетом молекулярно-генетических маркеров. / Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // XXIX Всероссийский Конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». – 2023. – С.110-111.

5. **Острина С.Я.** Особенности молекулярно-генетических предикторов парадоксального ответа в овариальной стимуляции у пациентов в различных возрастных группах программ ЭКО. / Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // Сборник статей V Научно-практической конференции «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов. – 2023. – С.184-188.

6. **Острина С.Я.** Парадоксальный ответ яичников на овариальную стимуляцию в различных группах пациенток программ ЭКО. / Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // XXX Всероссийский Конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». – 2024. – С. 118-120.

7. **Острина С.Я.** Парадоксальный ответ на овариальную стимуляцию в различных возрастных группах программ экстракорпорального оплодотворения. / Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // Сборник статей VI Научно-практической конференции «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов. – 2024. – С. 335-340.

8. **Острина С.Я.** Дифференцированный подход к овариальной стимуляции у пациенток с бесплодием в программах ЭКО. / Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А // Медицина у истоков жизни. – 2024. – №1. – С. 18-28.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ – антимюллеров гормон

ОС – овариальная стимуляция

рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон

СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников

ССД – средняя суточная доза

СКД – средняя курсовая доза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

FSHR 2039 A>G (rs6166) – рецептор фолликулостимулирующего гормона