

**6D110100 –«Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD)  
дәрежесін ізденуге арналған « Денеден тыс ұрықтандыру бағдарламалары үшін  
эндометрийдің функционалдық күйінің критерийлерін оңтайландыру»  
тақырыбындағы Анартаева Ғайни Жанбулатовнаның диссертациялық жұмысының  
АНДАТПАСЫ**

**Зерттеу диссертация тақырыбының өзектілігі.** Төмен репродуктивті нәтижелердің себептерінің үштен бірі эмбрион сапасына, ал үштен екі эндометрий функциясының бұзылуына, яғни эндометрийдің қабылдағыштығының бұзылуына байланысты (Harrity С., 2018). Еуропалық адам репродукциясы және эмбриология қоғамының (ESHRE) жұмыс тобы қайталанатын имплантация сәтсіздігін (RIF) ЭКО-ға жүгінген науқастардағы көмекші репродуктивті технологияның екіншілік нәтижесі ретінде қарастыруды ұсынады, және RIF-ті өміршең эмбриондарды ауыстыру белгілі бір науқаста одан әрі зерттеулер мен/немесе араласуларды қарастыруды қажет ететіндей жиі оң жүктілік тестіне әкелмейтін жағдай ретінде анықтау. ([www.eshre.eu/guedlines](http://www.eshre.eu/guedlines), 2023).

**Диссертацияның зерттеу мақсаты** – имплантация сәтсіздіктеріне ұшыраған науқастарда эндометрий транскриптомдар зерттеу және эндометрий лимфоциттарының CD фенотиптелуінің экспрессиясын негізге ала отырып, эндометрийдің функционалдық күйінің критерийлерін әзірлеу. Алдына қойылған мақсатын жүзеге асыру үшін келесі **зерттеу міндеттері** қойылды:

1). Денеден тыс ұрықтандыру және эмбрионды тасымалдаудан кейін имплантацияның сәтсіздігіне әкелетін қауіп факторларын талдау.

2). Имплантация сәтсіздігі бар науқастарда эндометрий лимфоциттерінің беткі (CD8+, CD16+, CD56+) және жасушаішілік рецепторларының (γ-интерферон, интерлейкин-1 және интерлейкин-10, перфорин) экспрессиясын зерттеу.

3). имплантация сәтсіздігі бар науқастардың эндометриінде TNC, HPRT1, IFN-γ, IL-8, MMP10 иммундық жауап гендердің экспрессиясының сипаттамаларын анықтау.

4). Имплантация сәтсіздігі бар науқастардағы күрделі патогенетикалық терапия кезінде иммундық мәртебе көрсеткіштерінің динамикасын бағалау.

5). Импланттың сәтсіздік қаупін болжау алгоритмін әзірлеу.

**Зерттеу объектісі** – денеден тыс ұрықтандыру және эмбрионды ауыстыру бағдарламаларында қайталанатын имплантация сәтсіздігі тарихы бар репродуктивті жастағы әйелдер; анамнезінде қайталанатын жүктіліктің үзілуі бар репродуктивті жастағы әйелдер.

**Зерттеу заты** – имплантация сәтсіздігі бар науқастарда эндометрий қабылдағыштығы бұзылыстарының дамуының негізгі үлгілері, соның ішінде иммунологиялық маркерлердің (CD8+, CD16+, CD56+, цитокиндер, перфорин) және молекулярлық-генетикалық маркерлердің (TNC мРНҚ, HPRT1, IFN-γ, IL-8) экспрессиясының сипаттамалары, MMP10).

**Зерттеу диссертацияның әдістері** - ғылыми зерттеудің жалпы және жеке әдістерін қолдануға негізделген. Олардың ішінде ең бастысы: зерттеу жалпы және арнайы зерттеу әдістерін пайдаланады. Негізгі әдістерге мыналар жатады: ретроспективті және перспективалық зерттеулер, логистикалық регрессиялық талдау, SPSS, лимфоциттердің CD фенотипі, CELLQuest бағдарламалық құралы бар BD FACS CALIBUR ағынының цитометрі (АҚШ), гендердің транскриптомдық талдауы, нақты уақыттағы ПТР, Mann-Whitney U-сынағы, ROCte және Jamho емдеуге дейінгі бағдарламалық қамтамасыз ету, CD-де және кейінгі емдеуде талдау. фенотиптеу, ультрадыбыстық доплерография, t-тест және ақпараттық-аналитикалық әдіс.

**Зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы.** Сәтті және сәтсіз ЭКҰ әрекеттеріне ықпал ететін факторлардың салыстырмалы талдауы көрсеткендей, қайталанған имплантация сәтсіздігінің қаупі үй шаруасындағы әйелдер арасында жоғары (OR=2.06; 95% сенімділік

аралығы: 1.30-3.26), 35 жастан асқан науқастарда (OR=1.49; 95% сенімділік аралығы: 1,04–2,13), гистероскопия кезінде жатыр қуысының патологиясының болуы (OR=4,65; 95% сенімділік аралығы: 2,31–9,38), имплантация алдындағы генетикалық скринингтің болмауы (OR=2,66; 95% сенімділік аралығы: 1,20–5,91), жаңа циклде трансфер жасау (OR=2,94; 95% сенімділік аралығы: 1,98–4,36) криопротоколдармен салыстырғанда. ЭКҰ клиникасының науқастарының медициналық тарихын сараптау медициналық қызметтердің сапасына, емдеуді сақтауға және ЭКҰ бағдарламаларының тиімділігіне әсер ететін бақылау пункттері бар тексеру тізімін әзірлеуге мүмкіндік берді.

Имплантацияның сәтсіздігі бар науқастарда CD8+ цитотоксикалық/супрессор лимфоциттер деңгейінің 12 есеге ( $p<0,01$ ) айтарлықтай төмендеуі байқалды, CD56+ жасушаларының саны 2,8 есе азайды, сондай-ақ жасушаішілік цитокиндердің –  $\gamma$ -INF (8 есе), IL-1 (11 есе) және IL-10 (15 есе) өндірілуі күрт төмендеді; перфорин-теріс CD8+ лимфоциттер деңгейінің ( $p<0,05$ ), CD56+Perf жасушаларының шамамен 3 есе төмендеуі ( $p<0,05$ ), ал бір мезгілде түсік тастау тарихы бар науқастардың үштен бірінде CD16+ Perf+ деңгейі шамамен 6 есе жоғарылағаны анықталды.

Эндо метрийдің транскриптомдық талдау нәтижелері RNI және «жұқа» эндо метрий жағдайларында IL-8,  $\gamma$ -INF және HPRT1 гендерінің экспрессиясы RPB науқастарына қарағанда айтарлықтай төмендегенін көрсетті ( $\log_2$ -есе өзгеріс = 0, 579,  $p = 0,046$  HPRT1 үшін).

RIF/RPL диагнозы бар, вагинальды микронданған прогестеронмен күрделі терапиядан өткен науқастарда эндо метрдің М-эхо қалыңдығының артуы байқалды (тиісінше  $5,4\pm 1,3$  мм-ден  $13,0\pm 1,5$  мм-ге және  $6,2\pm 0,1$  мм-ден  $10,2\pm 0,2$  мм-ге дейін); сонымен қатар жасушаішілік цитокиндер өндірісінде оң динамика байқалып, CD56+ эндо метрий лимфоциттары арқылы IL-1, IL-10 және  $\gamma$ -INF деңгейлерінің едәуір ( $p<0,05$ ) жоғарылауы тіркелді.

Жүктілікке дейінгі дайындық бойынша әзірленген алгоритм күрделі терапияны тағайындауда дараланған тәсілді қамтиды. Репродуктивтік функциясы жүзеге аспаған әйелдерге сәтсіз ЭКҰ-ЭТ әрекеттерінен кейін гомеостаз бұзылыстарын болдырмау үшін реабилитациялық шаралардан өту ұсынылады. Екі фазалы гормондық терапияға қоса, реабилитациялық шаралар кешеніне иммуномодуляторлық терапия, физиотерапия, психотерапия және витаминдік терапия кіруі тиіс.

#### **Қорғауға ұсыныстың негізгі ережелер шығарылады:**

1) ЭКҰ бағдарламаларындағы қайталанатын имплантация сәтсіздігі 35 жастан асқан жас, жатыр ақаулары, имплантация алдындағы генетикалық тестілеудің болмауы және жаңа цикл эмбрионды ауыстыру сияқты клиникалық тәуекел факторларының жиынтығымен байланысты;

2) Қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар науқастарда жергілікті эндо метрий иммунитетінде айтарлықтай бұзылыстар анықталды, олар CD8+ және CD56+ лимфоциттер деңгейінің төмендеуімен және  $\gamma$ -интерферон өндірілуінің басылуымен сипатталады;

3) Эндо метрийдің қабылдағыштығының бұзылуы IL-8,  $\gamma$ -INF және HPRT1 гендерінің экспрессиясының төмендеуімен байланысты, бұл молекулярлық және генетикалық механизмдердің имплантация сәтсіздігінің патогенезінде маңызды рөл атқаратынын көрсетеді;

4) Қайталанатын имплантация сәтсіздігінің қаупін болжауға арналған әзірленген алгоритм пациенттерді басқаруға жекелендірілген тәсіл қолдану арқылы ЭКҰ бағдарламаларын тиімдірек етуге мүмкіндік береді.

**Зерттеудің ғылыми жаңалығы** келесі ережелер негізделді:

1) Бұл ЭКО бағдарламаларында қайталанатын имплантация сәтсіздігімен байланысты клиникалық, анамнездік, иммунологиялық және молекулярлық-генетикалық факторлардың алғашқы жан-жақты бағалауы;

2) Зерттеу қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар науқастарда эндометрийдің жергілікті иммундық жағдайының ерекшеліктерін анықтады: CD8+ және CD56+ лимфоциттер деңгейінің айтарлықтай төмендеуі және жасушаішілік  $\gamma$ -IFN өндірілуінің басылуымен сипатталады;

3) Алғаш рет қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар науқастардың эндометриінде IL-8,  $\gamma$ -INF және HPRT1 гендерінің экспрессиясының төмендеуі анықталды, бұл эндометрийдің қабылдағыштығының бұзылуына әкелетін молекулалық механизмдерді түсінуімізді кеңейтеді. Рецептивті бұзылуымен байланысты IL-8,  $\gamma$ -INF және HPRT1 экспрессиясының төмендеуін қамтитын ерекше эндометрий транскриптомді профилі анықталды;

4) Иммунологиялық және молекулярлық-генетикалық маркерлерді имплантация бұзылыстары кезінде жекелендірілген емнің тиімділігін бағалау критерийлері ретінде қолданудың мүмкіндігі дәлелденді

5) Клиникалық және иммуногенетикалық параметрлерді жан-жақты бағалау негізінде қайталанатын имплантация сәтсіздігінің қаупін болжауға арналған алгоритм әзірленді, бұл ЭКО бағдарламаларында науқастарды басқару стратегияларын оңтайландыруға мүмкіндік береді.

#### **Зерттеудің теориялық маңыздылығы келесі:**

1) «Алынған нәтижелер ЭКО бағдарламаларындағы имплантация сәтсіздігінің патофизиологиялық механизмдері және жергілікті эндометрий иммунитетінің қабылдағыштығын қалыптастырудағы рөлі туралы қазіргі түсінігімізді кеңейтеді.

2) IL-8,  $\gamma$ -INF және HPRT1 гендерінің экспрессиясындағы анықталған өзгерістер имплантацияның сәтсіздігінің молекулярлық және генетикалық механизмдерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді.

3) Қауіп-қатер факторларын кешенді бағалау әдісі жекелендірілген репродуктивті медицинаны әрі қарай дамытуға ғылыми негіз қалыптастырады.

#### **Зерттеудің практикалық маңыздылығы келесі дәлелдерді ашады:**

1) қайталанатын имплантация сәтсіздігінің қаупін болжауға арналған алгоритм әзірленді, ол жоғары тәуекелді науқастарды анықтауға және алдын алу мен емдеу шараларын уақытылы жүргізуге мүмкіндік береді;

2) эндометрийдің иммунологиялық және молекулярлық-генетикалық тестілеуін енгізу имплантация бұзылыстарын диагностикалаудың дәлдігін арттыруға және дараланған терапияны таңдауға көмектеседі;

3) диссертацияның нәтижелері «Кейінгі транскрипциялық талдау немесе CD фенотиптеу үшін биологиялық материал жинау техникасы»; «Эндометрий рецептивтігі бұзылыстарын диагностикалаудың жаңа молекулалық тәсілдері»; «ЭКҰ кезінде медициналық көмектің сапасын тексеру бақылау пункттері» чек-листі" және «Имплантация сәтсіздігінің қаупін болжау алгоритмі" тақырыбы бойынша шеберлік сыныптары түрінде енгізу актілері нысанында сыналды». Зерттеу нәтижелері әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің акушерлік және гинекология кафедрасының оқу процесінде және акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы қолданылады. "Экстракорпоральды ұрықтандыру бағдарламаларында эндометрия патологиясы кезінде имплантацияның бұзылу қаупін болжау тәсілі" өнертабысына 5 авторлық куәлік және 1 патент алынды (2020/0372.1).

#### **Алынған нәтижелердің жаңалығы мен маңыздылығын негіздеу:**

1) Имплантация сәтсіздігі болған науқастарда клиникалық және анамнездік тәуекел факторлары ЭКҰ бағдарламасына дейін бағаланып, клиникалық индекс есептелді;

2) орташа және жоғары тәуекел жағдайларында эндометрийдің иммунологиялық зерттеуі көрсетілген, оған CD8+, CD56+, CD16+Perf+ белгілері мен  $\gamma$ -INF, IL-1 және IL-10-ның жасушаішілік өндірілу деңгейін анықтау кіреді;

3) қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар науқастарда IL-8,  $\gamma$ -INF және HPRT1 экспрессиясын бағалаумен эндометрийдің транскриптомдық талдауын жүргізу ұсынылады;

4) жоғары және аса жоғары интегралды тәуекел индекстері жағдайында бастапқы эндометрийді дайындау, иммуномодуляторлық терапия, криопротокол аясында эмбрионды ауыстыру және имплантацияға дейінгі генетикалық тестілеуді қарастыру ұсынылады;

5) дайындық кезеңі аяқталғаннан кейін біріктірілген индексті қайта есептеп, кемінде 30%-ға төмендеу эмбрионды ауыстыруға дайын болу критерийі болып табылады.

**Автордың ғылыми жұмысқа қосқан үлесі:** Ізденуші зерттеулер кезінде биоматериал алуан, зертханалық деректерді интерпретациялаудан, сондай-ақ экстракорпоральды ұрықтандыру және эмбриондарды тасымалдау (ЭКО/ПЭ) әдісімен бедеулікті емдеу мониторингін зерттеудің барлық кезеңдерінде ерлі-зайыптыларды жеке өзі жүргізді. Автор рецензияланған журналдарда жариялау үшін ғылыми шолулар мен мақалаларды өз бетінше дайындады.

**Жұмыстың басқа ғылыми зерттеулермен байланысы.** Диссертация Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің «Әйелдердің репродуктивті денсаулығы бұзылыстарының молекулярлық диагностикасын дамыту» (№ AR 14870089) зерттеу жобасының бір бөлігі болып табылады.

**Жұмыстың мақұлдануы.** Зерттеу материалдары келесі конференцияларда ұсынылып, талқыланды: ҚРМА-ның XI, XII, XIII конгресі «Бедеулікті емдеудің заманауи тәсілдері. ЭКҰ: қазіргі заман және болашақ» (Алматы, 2019, 2020, Түркістан, 2026;); «Ана мен бала» II халықаралық ғылыми-білім беру форумы (Алматы, 2019); Қырғыз Республикасының Тәуелсіздік күніне арналған студенттерге арналған халықаралық онлайн-конференция «Тәжірибеден жобаға» (Алматы, 2020); Академик И.З. Закировтың 95 жылдығына арналған «Әйелдер денсаулығы – ұлт денсаулығы» атты халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Ташкент, 2021); XXVIII Бүкілресейлік конгресс «Ерте менструациядан менопаузаға дейінгі әйелдер денсаулығының эпицентрінде амбулаторлық және поликлиникалық көмек» (Мәскеу, 2022); XVII Халықаралық репродуктивті медицина конгресі (Мәскеу, 2023); XVI өңірлік ғылыми-білім беру форумы «Ана мен бала» (Санкт-Петербург, 2023); «Ерлер денсаулығы контекстіндегі салалараралық өзара әрекеттесу» II халықаралық «Ерлер денсаулығы» конгресі (Алматы, 2024); XIX халықаралық репродуктивті медицина конгресі (Мәскеу, 2025 жылғы 21–24 қаңтар); III халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Денсаулықты ұрпақ – Қазақстанның болашағы» (Алматы, 2025 жылғы 16–18 сәуір).

**Жұмыс құрылымы.** Диссертация кіріспеден, 6 тараудан, қорытындыдан, пайдаланылған дереккөздер тізімінен, қосымшадан тұрады. 1-тарауда ұрық жұмыртқасын имплантациялау процестерін, әлемдік деректерге сәйкес имплантацияның сәтсіздігінің қауіп факторларын және прегравидарлық дайындық кезіндегі емдеу әдістері мен менеджментін түсіндіретін ғылыми негіздер қарастырылған. 2-тарау жоғарыда аталған міндеттерге сәйкес диссертация барысында қолданылған зерттеу әдістеріне арналған. 3-тарау өз зерттеулерінің нәтижелерін сипаттауға арналған. 4-тарауда тиісті жеке диагностика мен емдеуден кейін эндометриялық рецептивтіліктің иммунологиялық маркерлерінің динамикасы сипатталған. 5-тарауда анықталған детерминанттарды ескере отырып жасалған тұжырымдамалық болжау алгоритмі сипатталған. 6-тарау талқылауға арналған.

Диссертация MS Word бағдарламасында терілген мәтіннің 87 бетінде көрсетілген және 18 суретті, 20 кестені, 140 атаудан тұратын пайдаланылған дереккөздердің тізімін қамтиды.