

На правах рукописи



Путило Анастасия Олеговна

**Роль определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток
с нарушением репродуктивной функции**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Джибладзе Теа Амирановна

Официальные оппоненты:

Калинина Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, заведующий отделением

Оразов Мекан Рахимбердыевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Защита диссертации состоится «02» июня 2025 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__»_____2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Общая распространённость женского бесплодия составляет 46,3%. При этом доля первичного бесплодия выше (51,5%) в сравнении с вторичным (48,5%) (Hazlina, N. H. N. 2022).

Одним из наиболее распространенных факторов риска развития бесплодия, связанных с образом жизни, является ожирение. У женщин, страдающих ожирением, исследования продемонстрировали прямую зависимость между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и увеличением частоты ановуляторных менструальных циклов, а также между неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (Краевая Е.Е., Макарова Н.П., Калинина Е.А. и соавт. 2024, Bala R. et al. 2021).

Причиной женского бесплодия может стать как одна, так и сочетание нескольких факторов, которые могут быть связаны с эндокринными, внутриматочными, трубно-перитонеальными, иммунологическими, генетическими, психологическими нарушениями, или женское бесплодие остаётся неясного генеза (Краснопольская К.В., Михалева Л.М., Оразов М.Р. 2022). При этом известно, что бесплодие зачастую ассоциировано с нарушением процесса имплантации, причиной которой становится либо неспособность эмбрионов к nidации эмбриона (эмбриональный фактор), либо со снижением рецептивности эндометрия (эндометриальный фактор) (Краснопольская К.В., Оразов М.Р. и соавт. 2022). Таким образом диагностика причины нарушения рецептивности эндометрия у женщин с внутриматочной патологией является стратегически верной для пациенток с маточным фактором бесплодия.

Поэтому изучая факторы, которые приводят к формированию нарушения репродуктивной функции на уровне молекул и генов в эндометрии, такие как сигнальные пути, позволит впоследствии предложить каждой паре наиболее персонифицированные способы преодоления бесплодия.

Сигнальные пути представляют собой каскад химических реакций, происходящих в определённом порядке и обеспечивающих передачу сигнала от одной молекулы к другой с момента связывания сигнальной молекулы с рецептором клетки и до активации последней молекулы в ряду превращений. Скоординированная работа различных сигнальных путей внутри нескольких типов клеток и между ними является основой многих важных биологических процессов: формирование новых клеток и тканей, развитие онкологических клеток и другие (Zhao M.X. et al. 2008, Zhao X.M., Li X., 2017). Любое прерывание, возникающее в этих цепочках вне- или внутриклеточной связи, приводит к формированию патологического состояния, включая нарушения репродуктивной функции и развитие

онкологического процесса (Liu K.Q. et al. 2012, Jiang R. 2015, Wang K. et al. 2011, Zhang W. 2015). И напротив, четкое понимание деятельности сигнальных путей и взаимодействия между ними может помочь разработать рациональные стратегии лечения заболеваний (Smith R. J. et al. 2015).

В период «окна имплантации» нормальная экспрессия генов сигнального пути TP53 отвечает за возможность внедрения бластоцисты в эндометрий (Радзинский В.Е., Оразов М.Р. 2019). LIF способствует инвазии трофобластов и влияет на иммунную толерантность во время имплантации. При недостаточной продукции LIF бластоциста не способна к имплантации (Путило А.О., Джибладзе Т.А. и соавт. 2023, Aghajanova L. et al. 2008, Suman et al. 2013).

Между геном MDM2 и белком p53 отмечается обратная зависимость: чем выше активность гена, тем ниже экспрессия кодируемого белка. Таким образом, изменения в процессе трансляции белка p53 могут стать причиной повышенного риска нарушения имплантации после процедур ЭКО или риска формирования нарушения репродуктивной функции.

MDM4 участвует в кодировании белка MDM4, который связывает протеин- супрессор опухолей p53 и имеет схожее строение с белком MDM2. Как и в случае с MDM2, единичные изменения в гене приведут к безуспешной попытке процесса имплантации (Palomares A.R. 2021).

Протеин p53, кодируемый геном TP53, участвует в транскрипции гена LIF. Поэтому аберрация в гене может привести к изменению толщины эндометрия за счёт влияния на процесс апоптоза в клетках трофобласта.

Важность проблемы связана с тем, что до сих пор наличие врождённых и приобретённых мутаций в генах, влияющих на фертильность, а также определение маркёров бесплодия остаётся недостаточно изученными в условиях постоянно обновляющихся данных о новых генах и их свойствах. В этой связи перспективными направлениями на данный момент являются исследования, направленные на обнаружение новых генетических маркёров бесплодия.

Учитывая, что молекулярные механизмы, лежащие в основе женской инфертильности, вызванного патогенными мутациями, в большинстве современных исследований в значительной степени неясны, важно использовать постоянно обновляющиеся данные в области молекулярно-генетических механизмов бесплодия и наступления беременности для определения перспективных и приоритетных направлений в будущих исследованиях в области генетических причин бесплодия, а также применять знания о мутациях для прогнозирования риска, диагностики и потенциального лечения женского бесплодия.

Степень разработанности темы исследования

В успешной имплантации эмбриона участвует широкий спектр молекул для передачи сигналов как между клетками, так и внутри них. Несоответствие в регуляции активности иммунокомпетентных клеток при различных морфологических изменениях эндометрия и миометрия, а также увеличение продукции ими цитокинов являются одной из причин несостоявшейся имплантации или нарушения развития эмбриона с последующим прерыванием беременности, как правило, на этапе эмбриогенеза.

В последние годы генетические исследования продемонстрировали взаимосвязь некоторых генов (менее 200) с нарушением репродуктивной функции. С недавних пор применение секвенирования генома у пациенток с бесплодием позволило выявить новые варианты генов, участвующих в процессах имплантации. Вместе с тем наличие врождённых и приобретённых мутаций в генах, влияющих на фертильность, а также определение маркёров бесплодия остаётся недостаточно изученными в условиях постоянно обновляющихся данных о новых генах и их свойствах. В этой связи перспективными направлениями на данный момент являются исследования, направленные на обнаружение новых генетических маркёров бесплодия. Мутации в генах сигнального пути TP53 играют существенную роль в этиологии бесплодия у женщин с нарушением репродуктивной функции и доброкачественными заболеваниями матки.

Цель и задачи исследования

Повысить эффективность комплексной диагностики причин нарушения имплантационной функции эндометрия на основании выявления полиморфизма генов сигнального пути TP53.

Для достижения поставленной цели были определены **следующие задачи:**

1. выявить взаимосвязь клинических, конституциональных и генетических факторов с бесплодием у женщин с доброкачественными заболеваниями эндометрия;
2. определить значение нуклеотидных полиморфизмов, расположенных в генах сигнального пути TP53 (LIF (rs41281637;Val64Met), LIF (rs929271;1414A>C), MDM2 (rs2279744; 309T>G), MDM4 (rs1563828;572A>G), TP53 (rs1042522;Arg72Pro)), у женщин с бесплодием и доброкачественными заболеваниями эндометрия как дополнительного фактора риска нарушения репродуктивной функции;
3. определить у женщин с нарушением репродуктивной функции нуклеотидные полиморфизмы различных генов сигнального пути TP53 в эндометрии и выделить наиболее информативные из них для первичного и вторичного бесплодия;
4. установить взаимосвязь нуклеотидных полиморфизмов различных генов сигнального

пути TP53 в эндометрии у женщин с бесплодием и сопутствующей различной доброкачественной внутриматочной патологией;

5. разработать метод комплексной диагностики маточного фактора бесплодия на основании клиничко-анамнестических, инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Научная новизна

Впервые в эндометрии у женщин с бесплодием были выделены полиморфизмы генов сигнального пути TP53 (LIF (rs41281637; Val64Met), LIF (rs929271; 1414A>C), MDM2 (rs2279744; 309T>G), MDM4 (rs1563828; 572A>G), TP53 (rs1042522; Arg72Pro)), играющие роль в нарушении репродуктивной функции.

Впервые определены наиболее информативные нуклеотидные полиморфизмы генов в эндометрии у женщин с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием.

Выявлена корреляционная зависимость полиморфизмов различных генов сигнального пути TP53 у женщин с первичным и вторичным бесплодием и доброкачественными заболеваниями эндометрия.

Разработаны дополнительные генетические методы диагностики состояния эндометрия у женщин с бесплодием, которые могут определить тактику в восстановлении репродуктивной функции женщин.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе научного направления и темы работы, разработке дизайна исследования, формировании цели и задач. Автором был проведён обзор актуальной научной литературы, осуществлён сбор клиничко-анамнестических данных пациентов и образцов биоматериала для гистологического и генетического этапов. Автором проведена аналитическая и статистическая обработка полученных данных, а также их систематизация с последующей подготовкой материалов к публикациям. Автором сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволяет предложить рациональный алгоритм комплексной лабораторной диагностики причин бесплодия у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки.

Выделение молекулярно-генетических маркёров нарушения процессов имплантации в образцах эндометрия позволяет повысить информативность методов диагностики и обосновать целесообразность персонализированного подхода в тактике ведения пациенток.

Выявление нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 в образцах эндометрия свидетельствует о его вероятной причине у пациенток с бесплодием неясного генеза.

Наличие генетических маркёров первичного бесплодия при неоднократных неудачных попытках наступления беременности в анамнезе позволит прогнозировать исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий с учётом молекулярно-генетических особенностей эндометрия у пациенток с внутриматочной патологией.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное поперечное исследование в параллельных группах у пациенток с нарушением репродуктивной функции и доброкачественными заболеваниями эндометрия, обратившихся в Клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для диагностики и лечения. В рамках подготовки к оперативному лечению проводилось полноценное клиничко-лабораторное обследование в соответствии с Приказом МЗ от 01.11.2012г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и Приказом МЗ от 20.10.2020 г. №1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология». Каждой пациентке было проведено оперативное лечение в объёме гистероскопии или гистерорезектоскопии, раздельное диагностическое выскабливание с последующим проведением гистологического исследования. В полученных образцах ткани эндометрия были выделены геномные ДНК с последующим генотипированием методом секвенирования по Сэнгеру. После получения результатов лабораторной диагностики произведён анализ полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациентки с первичным и вторичным бесплодием, ассоциированным с доброкачественными заболеваниями эндометрия, на основании выделения молекулярно-генетических маркёров сигнального пути TP53 могут быть включены в группу высокого риска повторных неудач имплантации в естественном цикле или с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий.

2. У пациенток с доброкачественными заболеваниями эндометрия подтверждена роль генетических полиморфизмов генов сигнального пути TP53: LIF (rs929271) и MDM4 в развитие первичного женского бесплодия, а MDM2 и TP53 — вторичного бесплодия.

3. Определение гена LIF (rs41281637) у пациенток с доброкачественными заболеваниями эндометрия, а также при сочетании с первичным или вторичным бесплодием нецелесообразно ввиду отсутствия корреляционной зависимости.

4. Определение нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 может быть рекомендовано как дополнительный метод лабораторной диагностики у пациенток с сочетанием нарушения репродуктивной функции и внутриматочной патологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы были представлены на межклинической конференции. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании апробационной комиссии кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета).

Материалы диссертации были доложены на XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2020»; XXVII Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», 2021г.; World Gynecology & Obstetrics Congress (WGOC- 2022), Madrid, Spain; «XVII Международном конгрессе по репродуктивной медицине», 2023г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 3 оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (3. Медицинские науки). Результаты проведенного исследования относятся к области исследования специальности, а именно, п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний» и п.5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта научной специальности.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах компьютерной вёрстки, иллюстрирована 17 таблицами, 7 рисунками, 11 диаграммами и 1 схемой. Работа состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, обзора литературы, двух глав, посвящённых материалам и методам и собственным результатам, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 171 источник, из них 29 отечественных и 142 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского с 2018 по 2021 годы в рамках проводимого исследования было проведено обследование и лечение 142 пациентки в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст $35 \pm 4,2$ лет), включающее женщин как с нарушением репродуктивной функции, так и без него. Преобладающей жалобой у женщин, у которых на момент обращения были выявлены признаки внутриматочной патологии (группа I $n=66$ и группа II $n=40$), стало отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни без использования контрацептивных средств. Для достоверности полученных данных был проведён расчет минимальной необходимой выборки пациентов в группах и использованы методы современного статистического анализа. Для оценки прогностической значимости генетических маркёров были сформированы исследуемые группы.

Для выполнения поставленных задач проведено исследование, в которое были включены пациенты, соответствовавшие **критериям включения**:

- наличие подписанного информированного согласия;
- наличие нарушения репродуктивной функции для пациенток I и II групп;
- невынашивание беременности или одна и более повторные неудачи имплантации для пациенток II группы;
- возраст участниц 18 до 49 лет;
- нормогонадотропное нормопролактинемическое состояние,
- овуляторный менструальный цикл;
- наличие патологии полости матки в момент обращения;
- ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$.

Критерии включения в контрольную группу:

- подписанное информированное добровольное согласие,

- репродуктивный возраст 18—49 лет,
- доброкачественными заболеваниями матки;
- отсутствие нарушений репродуктивной функции в анамнезе;
- отсутствие необходимости в планировании беременности на момент проводимого исследования.

Критерии исключения для всех пациенток:

- аномалии развития органов уrogenитального тракта;
- злокачественные опухоли в анамнезе и/или в настоящее время;
- гормон-продуцирующие опухоли в анамнезе и/или в настоящее время;
- наличие инфекционно-воспалительного процесса органов женской репродуктивной системы на момент проводимого оперативного лечения;
- субмукозный тип миомы матки, включая интрамуральные узлы, выступающие в полость матки как более, так и менее 50% (0-2 типы по классификации FIGO 2011г.);
- гибридный тип миомы матки (по классификации FIGO 2011г.);
- эндометриоз;
- прием препаратов половых гормонов менее чем за 3 мес до включения в исследование соматические заболевания в стадии декомпенсации или нестойкой ремиссии;
- системные аутоиммунные заболевания (за исключением аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика I группы

I группу составили 66 пациенток с первичным бесплодием в возрасте от 26 до 45 лет, у которых в результате проведенного исследования было определены генетические полиморфизмы генов сигнального пути TP53. Средний возраст пациенток составил $35,5 \pm 1,01$ лет.

К моменту настоящего исследования продолжительность заболевания у исследуемых пациенток составила от 1 года до 10 лет, в среднем составляла $4,4 \pm 1,2$ года. Продолжительность заболевания до 2-х лет встречалась в 42,4 % случаев, до 5 лет - в 39,4 % случаев, до 10 лет в 12,1 % случаев. Необходимо отметить, что только у 4 пациенток (6,1%) длительность заболевания составила более 10 лет.

При анализе жалоб пациенток I группы было отмечено, что ключевой жалобой было отсутствие наступления беременности в течение одного года и более при регулярной половой жизни без использования средств контрацепции (66; 100%). Также пациенток с сочетанием

бесплодия и гиперплазии эндометрия преимущественно беспокоили периодические тянущие боли внизу живота, возникающие спонтанно, длящиеся не более 48 ч, без иррадиации в другие области и купируемые приёмом анальгетической терапии (32; 48,4%). При сочетании бесплодия с полипом эндометрия количество пациенток было схожим (28; 42,4% соответственно). Нарушения менструального цикла в большинстве случаев отмечали женщины также при сочетании бесплодия и полипа эндометрия и при сочетании бесплодия с гиперплазией эндометрия (56; 84% и 50; 76%). Отсутствие жалоб отмечали пациентки при сочетании бесплодия и полипа эндометрия и при бесплодии и внутриматочных синехиях – по 24 (36,3%).

При сборе анамнеза, было установлено, что среднее время наступления менархе составляло $12 \pm 1,3$ лет. В 12-13 лет менструации начались у 40 пациенток, что составило 60,6%, в 14-15 лет у 6 пациенток (9%), в 16 лет – у 2 женщин (3%), а до 12 лет – у 18 пациенток (27,2%). Регулярный менструальный цикл установился у всех пациенток к 16 годам.

В ходе клинической оценки особое внимание уделялось экстрагенитальной патологии. Была проанализирована частота сопутствующей патологии и инфекционных заболеваний в репродуктивном возрасте.

Наиболее часто встречались аллергические реакции (39,3%), заболевания дыхательной системы (45,4%) и заболевания эндокринной системы (45,4%).

По данным анамнеза средний возраст начала половой жизни составил $20 \pm 6,9$ (от 15 до 32 лет).

Подробному анализу были подвергнуты сопутствующие доброкачественные заболевания матки, относящиеся к факторам, влияющим на формирование нарушений репродуктивной функции у женщин. В проводимом нами исследовании структура распределения сочетанной патологии и первичного бесплодия представляла собой следующие показатели: сочетание бесплодия и полипа эндометрия было представлено в большинстве случаев (56%). Комбинация бесплодия и гиперплазии эндометрия были отмечены в 26% случаев. Внутриматочные синехии и первичное бесплодие определялись у 9% из общего количества пациенток I группы. Сочетание бесплодия с хроническим эндометритом были выявлены у 3% женщин.

Клиническая характеристика II группы

В группу II были включены 40 пациенток с имеющимися беременностями в анамнезе, однако на момент исследования зачатие не наступало в течение одного года и более при регулярной половой жизни без использования средств контрацепции. Средний возраст обследованных пациенток составил $34,7 \pm 4,0$ лет.

Продолжительность заболевания составила от 1 года до 10 лет, в среднем составляла $4,4 \pm 1,2$ года.

Продолжительность нарушения репродуктивной функции во II группе преобладала в течение 1-2 лет (65% случаев), от 2 до 5 лет - в 20% случаев, до 10 лет - в 10 % случаев. Необходимо отметить, что в исследовании участвовала только одна женщина с длительностью вторичного бесплодия более 10 лет (5%).

Оценка жалоб, полученных при сборе анамнеза у пациенток II группы, показал, что нарушение менструального цикла чаще всего отмечали пациентки с сочетанием вторичного бесплодия и полипа эндометрия (18;45%). Периодические тянущие боли внизу живота, возникающие спонтанно, длящиеся не более 48 ч, без иррадиации в другие области и купируемые приёмом анальгетической терапии тоже чаще всего беспокоили женщин с сочетанием бесплодия и полипа эндометрия (14;35%). Только по 4 пациентки (10% случаев) не предъявляли жалоб как при сочетании бесплодия и полипа эндометрия, так и при сочетании бесплодия и внутриматочных синехий (4;10%) и бесплодия и хронического эндометрита (4;10%).

Среднее время наступления менархе составляло $12 \pm 2,1$ лет. У большинства пациенток менструальный цикл начался в возрасте 12-13 лет (50%). В возрасте 10-11 лет менструации начались у 14 пациенток, что составило 35% от общего количества. У троих пациенток возраст менархе был в 14-15 лет, что равнялось 15%.

При клинической оценке пациенток II группы большое внимание уделялось экстрагенитальной патологии в репродуктивном возрасте (таблица 9). Проведенный анализ выявил, что у большинства женщин наблюдались заболевания эндокринной системы.

Аналогично группе I, была выявлена высокая частота встречаемости у пациенток II группы аллергических реакций – 24 (60%).

Подробному анализу у пациенток подлежали доброкачественные заболевания матки, которые являлись основными факторами изменения морфо-функциональной структуры эндометрия. В ходе изучения данных анамнеза установлено, что самыми частыми заболеваниями в обследованной группе пациенток были полип эндометрия (в 42% наблюдений) и внутриматочные синехии (37% случаев). Кроме того, в группе обследованных пациенток встречались такие патологии, как гиперпластический процесс эндометрия и хронический эндометрит. Сочетание внутриматочных синехий и хронического эндометрита наблюдалось в 11% случаев. Схожие показатели были отмечены при сочетании полипа эндометрия и гиперплазии эндометрия и в случае изолированного гиперпластического процесса эндометрия – по 5% соответственно.

У большинства пациенток группы II было проведено оперативное лечение в объёме гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания по поводу гиперпластических процессов эндометрия и полипа эндометрия.

Клиническая характеристика III группы

В ходе проведённого нами исследования было обследовано 36 пациенток, у которых не было жалоб на нарушение репродуктивной функции, но их обращение было связано с доброкачественными заболеваниями матки. Важно отметить, что на момент проведения исследования вопрос о наступлении беременности для пациенток группы III был неактуальным. Общее количество составило 36 человек в возрасте от 28 до 48 лет. Средний возраст пациенток составил $35,8 \pm 6,4$ лет.

В ходе проведения клинической диагностики были выявлены гиперпластические процессы эндометрия у 28 пациенток, что составило 78%, и полип эндометрия у 20 пациенток (56%).

Среднее время наступления менархе в контрольной группе составило $12 \pm 1,1$ лет. У наибольшего количества пациенток менструации начались в 12-13 лет, что соответствовало 44,4%, и поддерживало общую тенденцию вместе с обследованными I и II групп.

Экстрагенитальная патология в контрольной группе преобладала в виде заболеваний дыхательной системы (67%).

Основную структуру заболеваний эндокринной системы (56%) составили гипотиреоз, нарушение жирового и углеводного обмена, инсулинорезистентность.

В половине случаев (50%) в ходе анализа анамнеза были отмечены заболевания мочевыделительной системы, представленные хроническими нарушениями почек и мочевого пузыря.

По данным анамнеза средний возраст начала половой жизни составил $19 \pm 4,2$ (от 15 до 25 лет).

В контрольной группе доброкачественные заболевания матки были распределены исключительно между полипом эндометрия (67%) и гиперплазией эндометрия (33%).

Результаты гистологического и морфогенетического методов исследования

После проведенного хирургического лечения мы проанализировали данные гистологического исследования и полиморфизм генов сигнального пути TP53 в каждой группе. В группе пациенток с первичным бесплодием при гистероскопии был подтвержден диагноз полипа эндометрия в 38 случаях (57,4%), а гиперплазия эндометрия была подтверждена у 18 женщин, что составило 27,2%. Гистологические признаки хронического эндометрита и внутриматочных синехий были выявлены у 8 пациенток (12,1%). В одном случае (3%) был определён эндометрий фазы пролиферации, что соответствовало дню менструального цикла. Это косвенно может свидетельствовать о нарушении функции эндометрия при нормальном гистологическом заключении и требует дальнейшего изучения вопроса.

Большинство случаев у пациенток II группы по результатам гистологического исследования пришлось на полип эндометрия, который был подтверждён у 16 женщин, что соответствует 40% от общего количества пациенток в группе. Хронический эндометрит и фиброзная ткань (внутриматочные синехии) были определены в 14 случаях (35%). Гиперплазия эндометрия была установлена в единственном случае (1;5%), а эндометрий фазы пролиферации был определён у 8 женщин (20%).

В контрольной группе основной патологией также стал полип эндометрия (20 случаев; 55,5%). Гиперплазия эндометрия была установлена у 10 пациенток (28%). В 6 случаях был определён эндометрий фазы пролиферации, что соответствует 17% от общего количества женщин в III группе.

Нами были проанализированы результаты генетического исследования образцов эндометрия пациенток всех групп.

При изучении полиморфизмов генов у всех 142 обследованной пациентки обнаружен гомозиготный вариант G/G гена LIF rs41281637 (G/A), в связи с чем из дальнейшего анализа полученных данных вышеуказанный полиморфизм был исключён.

Во второй группе из 40 пациенток со вторичным бесплодием при изучении полиморфизма генов гомозиготные варианты гена LIF rs9292271 выделены у 28 пациенток (70%) в случае варианта T/T и 1 (5%) пациентки в случае варианта G/G, в общем составляя 75% - 30 пациенток.

В 10 (25%) случаях был выделен гетерозиготный вариант T/G гена LIF rs9292271. При определении однонуклеотидных полиморфизмов гена MDM2 rs2279744 (T/G) было выявлено 18 случаев гетерозиготного варианта T/G (45%). Гомозиготные варианты гена MDM2 rs2279744 распределились следующим образом: 16 случаев варианта T/T (40%) и 6 случая G/G (15%). Гомозиготный вариант гена MDM4 rs1563828 (A/A) определялся в половине случаев – 20 (50%), а на гетерозиготный вариант (A/G) пришлось 16 пациенток, что составило 40%. Гомозиготный вариант G/G гена был отмечен лишь у 4 (10%) пациенток с вторичным бесплодием. Большую часть при определении варианта гена TP53 rs1042522 (G/C) составил гомозиготный вариант гена – G/G (18; 27,2%), тогда как на количество женщин с гетерозиготным вариантом G/C и гомозиготным вариантом C/C распределилось поровну (по 12 случаев, составивших по 30% соответственно).

Пациентки третьей (контрольной) группы из 36 женщин поступали с диагнозом гиперплазия или полип эндометрия, после оперативного лечения эти диагнозы были подтверждены гистологически. При анализе полиморфизма у всех пациенток также обнаружен LIF rs41281637 (G/A). Гетерозиготный вариант гена LIF rs9292271 (T/G) выделен у 16 пациенток (44,4%). Половина случаев была представлена гомозиготным вариантом гена (T/T) –

18 (50%) и только в 2 (6%) случаях был выделен гомозиготный вариант G/G гена. Гетерозиготный вариант гена MDM2 rs2279744 (T/G) определялся в 39% случаев (n=14), а на гомозиготные варианты T/T и G/G пришлось 18 (50%) и 4 (11,1%) случаев. При определении MDM4 rs1563828 (A/G) большинство случаев пришлось на гомозиготный вариант гена A/A - 14 (39%). В меньшем же количестве был выявлен другой гомозиготный вариант гена G/G - 10 (28%), а гетерозиготный вариант A/G был выделен у трети (12; 33,3%) пациенток контрольной группы. Гетерозиготный вариант гена TP53 rs1042522 (G/C) определён более чем в половине случаев – 28 (78%), в то время как выявляемость гомозиготных вариантов G/G и C/C распределилась поровну – по 4 случая (11%) каждый.

Таблица 1 — Общие результаты генетического анализа образцов эндометрия

	Первичное бесплодие (n=66)	Вторичное бесплодие (n=40)	Группа контроля (n=36)
<i>LIF</i> rs41281637 (G/A)			
G/G	66 (100%)	40 (100%)	36 (100%)
<i>LIF</i> rs9292271 (T/G)			
T/T	22 (33,3%)	28 (70%)	18 (50%)
T/G	20 (30,3%)	10 (25%)	16 (44,4%)
G/G	24 (36,3%)	2 (5%)	2 (6%)
<i>MDM2</i> rs2279744 (T/G)			
T/T	18 (27,2%)	16 (40%)	18 (50%)
T/G	40 (61%)	18 (45%)	14 (39%)
G/G	8 (12,1%)	6 (15%)	4 (11,1%)
<i>MDM4</i> rs1563828 (A/G)			
A/A	16 (24,2%)	20 (50%)	14 (39%)
A/G	20 (30,3%)	16 (40%)	12 (33,3%)
G/G	30 (45,4%)	4 (10%)	10 (28%)
<i>TP53</i> rs1042522 (G/C)			
G/G	18 (27,2%)	16 (40%)	4 (11%)
G/C	34 (52%)	12 (30%)	28 (78%)
C/C	14 (21,2%)	12 (30%)	4 (11%)

Таким образом, по результатам морфогенетического обследования было определено, что в группе пациенток с первичным бесплодием крайне высокие взаимосвязи продемонстрировали гетерозиготные варианты генов MDM2 rs2279744, MDM4 rs1563828, TP53 rs1042522, в то время как у группы пациенток с вторичным бесплодием и в контрольной группе отмечались слабые взаимосвязи или их отсутствие между гомозиготными нуклеотидными полиморфизмами по тем же генам.

Для полноты картины в проводимом нами исследовании были определены однонуклеотидные полиморфизмы генов сигнального пути TP53 при различных патологиях полости матки, которые впоследствии формируют маточный фактор бесплодия.

Выделение нуклеотидных полиморфизмов у пациенток с полипом эндометрия продемонстрировало наиболее показательные результаты у пациенток с первичным бесплодием. Наибольшая экспрессия была определена в гетерозиготных вариантах генов MDM2 rs2279744 (T/G) и TP53 rs1042522 (G/C).

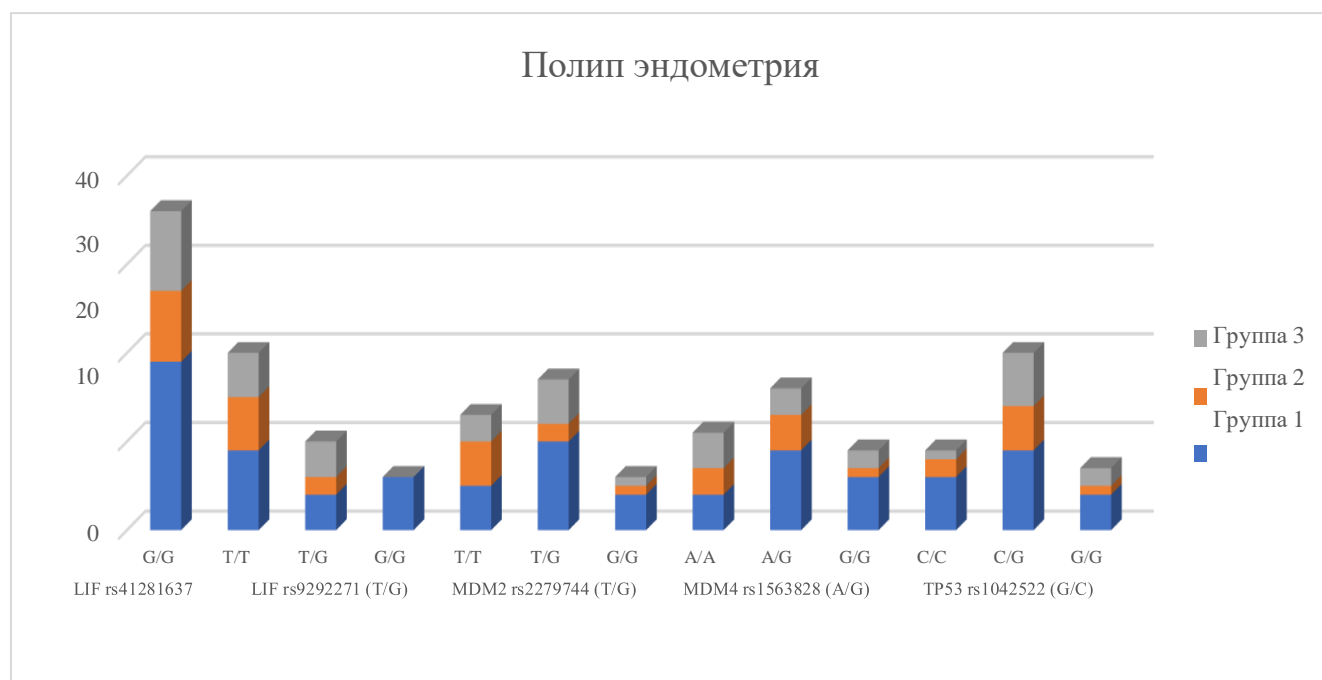


Диаграмма 1 — Распределение нуклеотидных полиморфизмов при полипе эндометрия

При выделении однонуклеотидных полиморфизмов у пациенток с гиперплазией эндометрия были получены следующие данные: наибольшая частота определения гетерозиготных аллелей отмечалась в группе пациенток с первичным бесплодием (MDM2 rs2279744 (T/G) и TP53 rs1042522 (G/C)), гомозиготный вариант гена MDM4 rs1563828 (A/G) преобладал также у пациенток в первой группе.

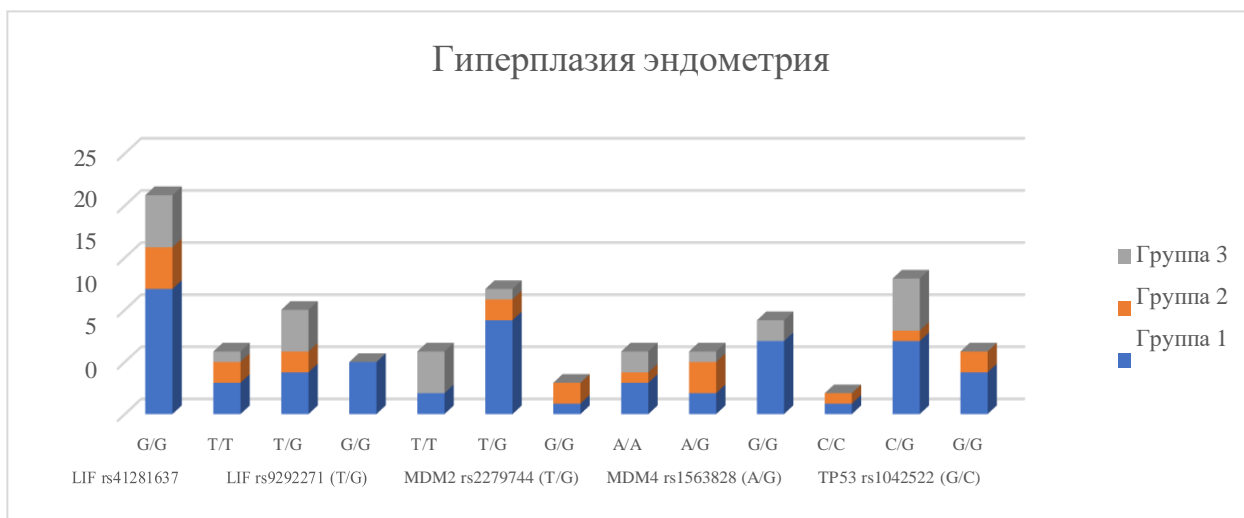


Диаграмма 2 — Распределение нуклеотидных полиморфизмов при гиперплазии эндометрия

Определение нуклеотидных полиморфизмов при внутриматочных синехиях продемонстрировало наиболее показательные результаты у пациенток с вторичным бесплодием. Была увеличена экспрессия минорных аллелей LIF rs9292271 (T/T), MDM4 rs1563828 (A/A), TP53 rs1042522 (G/G).

Исследование генотипов при хроническом эндометрите продемонстрировало также высокую определяемость LIF rs9292271 (T/T), MDM2 rs2279744 (T/G) в группе пациенток с вторичным бесплодием. В группе первичного бесплодия и контрольной группе отмечались низкие показатели экспрессии генов или их отсутствие.

Учитывая крайне малую выборку пациенток с внутриматочными синехиями и хроническим эндометритом достоверно судить о результатах не представляется возможным, поэтому при данных патологиях необходимо проводить дальнейшие исследования в случае определения однонуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53.

Исследование генетических полиморфных вариантов показало статистически достоверную связь с первичным бесплодием 2 генетических вариантов - rs929271 в гене LIF – гомозиготного генотипа по минорному аллелю G/G (OR=7.76, P=0.0047) и гомозиготного генотипа по минорному аллелю G/G rs1563828 в гене MDM4 (OR=5.75, P=0.0083). В ходе исследования генетических полиморфных вариантов выявлена связь с первичным бесплодием двух генетических вариантов — rs929271 в гене LIF — гомозиготного генотипа по минорному аллелю G/G (OR=7,76; p=0,0047) и гомозиготного генотипа по минорному аллелю G/G rs1563828 в гене MDM4 (OR=5,75; p=0,0083). Ген фактора ингибирования лейкемии человека LIF, играющий ключевую роль в имплантации, является геном мишенью для белка p53. Мы также получили схожие данные, а именно — у всех 53 пациенток с бесплодием в образцах эндометрия выявлен минорный аллель G/G LIF rs41281637 (G/A). В нашей работе мы проанализировали полиморфизм генов MDM4 и MDM2, которые также играют важную роль в

процессе имплантации, а кроме того, избыточно экспрессируются в различных злокачественных опухолях человека. Присутствие аллеля А в полиморфизме rs1563828 гена MDM4 увеличивает экспрессию кодируемого этим геном белка-супрессора p53. Ингибирование p53, в свою очередь, приводит к снижению количества LIF и вероятности имплантации. Полученные нами результаты свидетельствуют о связи полиморфизма гена MDM2 варианта T/G с первичным бесплодием и варианта T/T — с вторичным, полиморфизм гена MDM4 показывает связь варианта G/G с первичным бесплодием, а варианта A/A — с вторичным. При анализе полиморфизма гена TP53 обнаружена связь аллеля G/G с первичным бесплодием, а аллеля G/C — со вторичным. Полученные нами экспериментальные данные дополняют имеющиеся в настоящее время литературные и свидетельствуют о важном вкладе генетических полиморфизмов в генах сигнального пути TP53, LIF и MDM4 в развитие первичного, а MDM2 — вторичного бесплодия у женщин. При сравнении полиморфизма генов пациенток с бесплодием и пациенток контрольной группы, в последней не определяется полиморфизма генов, характерных для первой и второй групп.

При изучении регрессионной модели по первичному бесплодию только с генами, положительный LIF rs9292271 (T/G) NG45 статистически значимо уменьшал его риск с отношением шансов 0,106 (95%ДИ 0,02-0,547; $p=0,007$), как и ген MDM4 - ОШ 0,305 (95%ДИ 0,095-0,971; $p=0,044$).

При изучении модели из клиничко-анамнестических данных отмечено, что возраст является статистически значимым фактором, снижающим риск первичного бесплодия - ОШ 0,891 (95%ДИ 0,796-0,997; $p=0,045$).

Аналогичные закономерности были получены и при построении модели как с генетическими, так и с клиничко-анамнестическими данными.

Изучение регрессионной модели только с генами при вторичном бесплодии, на грани статистической значимости выступил MDM4 $p=0,054$, что опять-таки можно расценивать как дифференциально-диагностический критерий. Если определяется мутантный нуклеотидный полиморфизм MDM4 rs1563828 (A/G) NG47, то первичное бесплодие маловероятно.

Анализ регрессионной модели только с клиничко-анамнестическими характеристиками продемонстрировал, что внутриматочные синехии выступили статистически значимым фактором риска с ОШ 29,995 (95%ДИ 2,064-435,9; $p=0,013$).

При построении модели со всеми исследуемыми факторами риска определился возрастной фактор, что подтверждает гипотезу с первичным бесплодием с ОШ 1,289 (95%ДИ 1,032-1,61; $p=0,025$), внутриматочные синехии с ОШ 44,35 (95%ДИ 1,04-1896; $p=0,048$) и положительный ген LIF rs9292271 (T/G) NG45 с ОШ 35,93 (95%ДИ 1,145-1127,1; $p=0,042$).

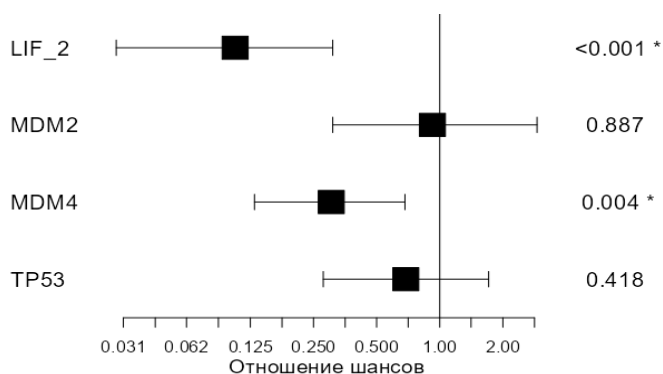
В матрице корреляций можно отметить следующие статистически значимые связи:

- отрицательная умеренная корреляция между гиперплазией эндометрия и геном MDM4, так как коэффициент корреляции находится в диапазоне от -0.40 или -0.69 ($r = -0,48$ соответственно, $p < 0,001$);

- отрицательная умеренная корреляция между геном LIF rs9292271 (T/G) и первичным бесплодием ($r = -0,67$, $p < 0,001$), так как значение коэффициента корреляции находится в пределах от -0.40 или -0.69;

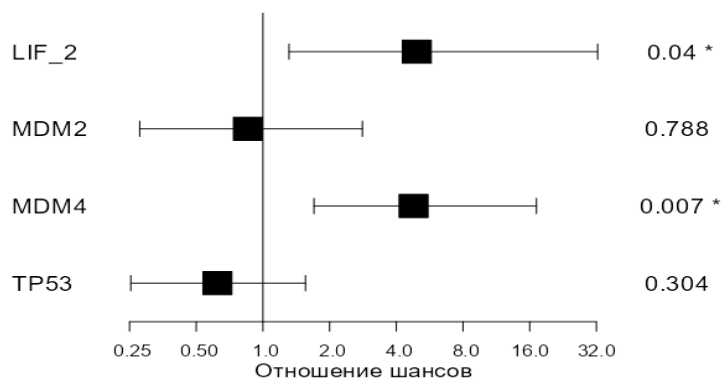
- отрицательная умеренная корреляция между первичным бесплодием и геном MDM4, так как коэффициент корреляции находится в диапазоне от -0.40 или -0.69 ($r = -0,45$ соответственно, $p < 0,001$);

- положительная умеренная корреляция между вторичным бесплодием и геном MDM4, так как коэффициент корреляции находится в диапазоне от 0.40 до 0.69 ($r = 0,53$ соответственно, $p < 0,001$).



Примечание: *P < 0.05; LIF_2 - LIF rs9292271 (T/G) NG45
 Диаграмма 3 — Отношения шансов при первичном бесплодии

Необходимость, что MDM4 является фактором, снижающим риск гиперплазии эндометрия с ОШ 0,27 (95%ДИ 0,08-0,91; $p = 0,035$) - см. 1 п. в корреляциях. С другими не генетическими факторами связи генетических маркеров не обнаружено.



Примечание: *P < 0.05; LIF_2 - LIF rs9292271 (T/G) NG45
 Диаграмма 4 — Отношения шансов при вторичном бесплодии

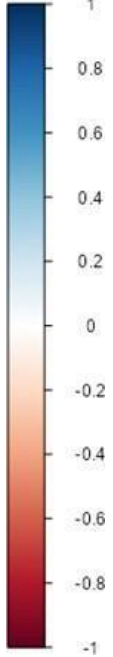
Для определения значимости различных диагностических факторов в плане оценки состояния эндометрия, его рецептивности и прогнозирования успешной имплантации был проведен корреляционный анализ различных показателей.

В ходе проведённого анализа данных отмечается положительная корреляционная связь между вторичным бесплодием, а также ожирением и возрастом как факторов риска. Можно предположить, что наличие индекса массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$ у пациенток с бесплодием за счёт эпигенетических факторов может привести к изменениям на молекулярно-генетическом уровне. Таким образом, чем выше индекс массы тела, тем больше вероятность перестройки генов, которые приведут к бесплодию. Данное предположение требует дальнейшего изучения и проведения клинических исследований.

Таблица 3 — Корреляционный анализ

	берем.	менархе	ПЭ	ГЭ	синехии	эндометр.	возраст	ИМТ	первич. беспл.	вторич. беспл.	
LIF_2	-0,42 *	0,19	0,19	-0,28	0,08	0,26	0,13	0,38 ***	-0,67 ***	0,51 **	
MDM2	0,21	0,11	-0,38 *	0,26	0,15	0,14	0,32 **	0,02	0,03	-0,09	
MDM4	0,09	0,03	0,27 *	-0,48 ***	0,5 **	-0,03	-0,23 *	0,27 **	-0,46 ***	0,53 ***	
TP53	-0,06	-0,14	-0,12	0,45 **	-0,09	0,28	0,17	-0,13	0	-0,24	
первич. беспл.	0,04	0,06	0,12	0,18	-0,37 **	-0,16	-0,27 ***	-0,49 ***	1	-0,92 ***	
вторич. беспл.	-0,05	-0,12	-0,18	-0,38 **	0,73 **	0,45 *	0,22 ***	0,94 ***	-0,92 ***	1	

Примечание: * P < 0,1, **P < 0,05, ***P < 0,001



Также следует отметить, что за время проводимого нами исследования были установлены случаи наступившей беременности у обследованных пациенток - у четырёх женщин (5,6%). Нужно подчеркнуть, что беременность во всех случаях наступила самопроизвольно после проведённого хирургического лечения по поводу маточного фактора бесплодия. Все пациентки были в возрасте от 31 до 35 лет (средний возраст 33 ± 2 года). У шести из них было установлено бесплодие: двое с первичным, одна – с вторичным типом нарушения репродуктивной функции. Также беременность наступила у одной пациентки из контрольной

группы. Структура маточного фактора бесплодия распределилась поровну между гиперплазией эндометрия (n=4) и полипом эндометрия (n=4).

Таким образом, в проведённом нами исследовании были получены данные, подтверждающие изменения уровня экспрессии генов сигнального пути TP53 у пациенток с бесплодием и доброкачественными заболеваниями эндометрия. В зависимости от наличия или отсутствия беременности в анамнезе были определены наиболее информативные полиморфизмы, тогда как корреляции с наличием доброкачественных заболеваний матки выявлено не было.

В связи с вышеизложенным целесообразно говорить об информативности определения генетических маркёров в эндометрии у пациенток с первичным и вторичным бесплодием, что может явиться основанием для дальнейшего изучения сочетания внутриматочной патологии и генетических изменений сигнальных путей, участвующих в реализации репродуктивных процессов.

ВЫВОДЫ

1. Для прогнозирования успешной имплантации у пациенток как с первичным, так и с вторичным бесплодием важное клиническое значение имеет определение в эндометрии молекулярно-генетических маркёров полиморфизмов генов сигнального пути TP53.

2. У женщин с первичным и вторичным бесплодием увеличение возраста представляет собой статистически значимый прогностический фактор риска (для первичного бесплодия OR= -0,27, P<0,001; для вторичного бесплодия OR = 0,22, P<0,001), а у пациенток с вторичным бесплодием суплементарным фактором риска является повышение индекса массы тела (OR= 0,94, P<0,001).

3. У пациенток с бесплодием и у женщин без нарушения репродуктивной функции не выявлено различий в определении LIF (вариант rs41281637) в эндометрии. Во всех 142 наблюдениях в образцах эндометрия выявлен минорный аллель G/G LIF rs41281637.

4. При первичном бесплодии в сочетании с доброкачественными заболеваниями эндометрия наиболее значимым является определение генетических полиморфизмов LIF (вариант rs9292271), MDM4 и TP53 сигнального пути TP53. У пациенток с первичным бесплодием выявлена статистически достоверная связь гена LIF rs9292271 (OR=-0,67, P<0,001) и гена MDM4 rs1563828 (OR=-0,46, P<0,001), а также TP53 rs1042522 (OR=0, P=0,001).

5. При вторичном бесплодии у пациенток с доброкачественными заболеваниями эндометрия выявлена статистически достоверная связь однонуклеотидных полиморфизмов гена MDM2 rs2279744 (T/G): (OR=-0,09, P=0,05) и TP53 rs1042522 (OR=- 0,24, P=0,05).

6. У женщин с различными доброкачественными заболеваниями эндометрия и нарушением репродуктивной функции отсутствуют различия в нуклеотидных полиморфизмах генов сигнального пути TP53.

7. Разработанный на основании клинико-anamнестических, инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических методов исследования алгоритм повышает эффективность диагностики маточного фактора бесплодия и способствует прогнозированию состояния эндометрия для успешной имплантации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Введение в клиническую практику дополнительных молекулярно-генетических маркеров в эндометрии у женщин с нарушениями женской репродуктивной функции позволит усовершенствовать методы обследования пациенток с бесплодием и сопутствующей доброкачественной внутриматочной патологией.

2. Выявление нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 может быть рекомендовано как эффективный метод диагностики причин женского бесплодия, в том числе и перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий, и определение молекулярно-генетических маркеров полиморфизма генов сигнального пути TP53 может способствовать значительному повышению качества диагностики имплантационного состояния эндометрия.

3. В программах вспомогательных репродуктивных технологий дополнительное определение нуклеотидных полиморфизмов генов способствует лучшему прогнозированию реализации репродуктивного потенциала.

4. Определение молекулярно-генетических маркеров инфертильности до проявления клинических признаков нарушений имплантации поможет выделить группу пациенток с повышенной вероятностью возникновения нарушений репродуктивной функции, а также выбрать персонафицированную тактику ведения.

5. Сочетание гистологического и генетического метода исследования образцов тканей эндометрия позволит выявить женщин из групп риска женского бесплодия или невынашивания беременности. Дополнительное выявление генов сигнального пути TP53 может стать прогностическим маркером наступления беременности у пациенток с нарушением репродуктивной функции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Путило А.О., Джибладзе Т.А., Григорцевич Н.Ю. Новое в нарушении женской репродуктивной функции неясного генеза (обзор литературы). Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020; 7(2): 84–88.
2. Путило А.О., Джибладзе Т.А., Позднякова Н.В., Григорцевич Н.Ю., Свидинская Е.А., Зуев В.М., Хохлова И.Д. Значение оценки нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 в диагностике маточного фактора бесплодия // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва**. 2022. Т. 9, № 1. – С. 41- 48. [BAK, Scopus]
3. Джибладзе Т.А., Зуев В.М., Ищенко А.И., Свидинская Е.А., Хохлова И.Д., Брюнин Д.В., Остроумова М.В., Путило А.О. Комплексное лечение маточной формы бесплодия при синдроме Ашермана. **Акушерство и гинекология**. 2022; 3: 165-169.[BAK,RSCI, Scopus]
4. Путило А.О., Джибладзе Т.А., Позднякова Н.В., Григорцевич Н.Ю., Свидинская Е.А., Зуев В.М., Хохлова И.Д., Агеев М.Б. Значение определения полиморфизма генов сигнального пути TP53 у пациенток с бесплодием и доброкачественными процессами в эндометрии. **Российский вестник акушера-гинеколога**. 2023;23(1):11-16. [BAK,RSCI, Scopus]
5. Путило А.О., Джибладзе Т.А., Григорцевич Н.Ю. XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2020»: Определение генетических маркёров маточной формы бесплодия // Материалы форума – 2020. – С.76.
6. Путило А.О., Джибладзе Т.А., Позднякова Н.В., Григорцевич Н.Ю. XXVII Всероссийский конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно – поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» : Новые генетические маркёры у пациенток с нарушением репродуктивной функции // Материалы конгресса – 2021. – С. 107-109.
7. Путило А.О., Джибладзе Т.А., Позднякова Н.В., Григорцевич Н.Ю., Свидинская Е.А. XVII Международный конгресс по репродуктивной медицине: Роль определения нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути TP53 у пациенток с маточной формой бесплодия // Материалы конгресса – 2023. - С. 127-128.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВИЧ** — вирус иммунодефицита человека
- ВМИ** – внутриматочная инсеминация
- ВПГ** — вирус простого герпеса
- ВРТ** — вспомогательные репродуктивные технологии
- ВС** — внутриматочные синехии

ГЭ — гиперплазия эндометрия
ИАПГ — ингибитор активатора плазминогена
ИГХ — иммуногистохимическое исследование
ИКСИ - интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИЛ-6 – интерлейкин – 6
ИМТ – индекс массы тела
ЛГ — лютеинизирующий гормон
мтДНК — митохондриальная ДНК
ПЭ — полип эндометрия
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХЭ — хронический эндометрит
ЦС — цервикальная слизь
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
IGFBP-1 — инсулиноподобный фактор роста-1
IL -6 – интерлейкин – 6
НОХА10 — белок, кодируемый у человека геном НОХА10
LIF – фактор, ингибирующий лейкемию
LPAR3 - рецептор лизофосфатидной кислоты 3
MDM2 – гомолог двойной минуты 2 у мыши
MDM4 – гомолог двойной минуты 4 у мыши
POLG — гамма-субъединица ДНК-полимеразы
SF1 - стероидогенный фактор 1 сиротского ядерного рецептора
Sis3 — специфический ингибитор Smad3
TGF-β1 — трансформирующий фактор роста-бета
TP53 – опухолевый белок P53