

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

*На правах рукописи*

**МИХАЙЛОВА**  
Нина Дмитриевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ С  
СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ПУТЕМ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРСониФИЦИРОВАННЫХ  
ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ  
ТЕХНОЛОГИЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

доктор медицинских наук  
Алла Анатольевна Гависова

МОСКВА – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
Актуальность темы исследования .....	4
Степень разработанности темы исследования .....	6
Цель исследования .....	7
Задачи исследования .....	7
Научная новизна.....	7
Практическая значимость .....	8
Методология и методы исследования.....	9
Положения, выносимые на защиту .....	9
Личный вклад автора .....	10
Соответствие диссертации паспорту научной специальности .....	10
Апробация результатов.....	11
Внедрение результатов исследования в практику.....	11
Публикации .....	11
Структура и объем диссертации.....	11
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СПКЯ .....</b>	<b>12</b>
1.1 Этиология и патогенез СПКЯ.....	12
1.2 Метаболический профиль пациенток с СПКЯ .....	14
1.3 Диагностические критерии СПКЯ и классификация по фенотипам .....	15
1.4 Фенотипическая вариативность СПКЯ.....	19
1.5 Лечение СПКЯ.....	21
1.6 Лечение бесплодия при СПКЯ .....	22
1.7 Программы ВРТ при СПКЯ.....	28
1.8 Дозревание в пробирке IVМ .....	29
1.9 ПГТ-а у пациенток с СПКЯ .....	30
1.10 Осложнения беременности у пациенток с СПКЯ в программах ВРТ .....	32
1.11 Фенотипы СПКЯ в программах ВРТ.....	34
1.12 Исследование фолликулярной жидкости.....	38
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>41</b>
2. 1 Материал исследования .....	41
2.2 Критерии включения, невключения и исключения.....	43

2.3 Дизайн исследования .....	44
2.4 Методы исследования .....	49
2.4.1. Общеклинические методы исследования .....	50
2.4.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза.....	52
2.4.3. Стимуляция функции яичников в программах ВРТ .....	53
2.4.4. Эмбриологический этап программ ВРТ: оценка ооцитов и бластоцист .....	53
2.4.5. Программы переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки .....	54
2.4.6. Программы ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста ...	55
2.5 Статистическая обработка полученных данных.....	57
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>59</b>
3.1 Анамнестические характеристики пациенток с СПКЯ.....	59
3.2 Клинико-лабораторные характеристики пациенток с различными фенотипами СПКЯ .....	62
3.3 Аминокислотный профиль у пациенток с СПКЯ в плазме крови и фолликулярной жидкости.....	75
3.4 Программы ВРТ с ПГТ-а у пациенток с СПКЯ без дифференциации по фенотипам.....	87
3.5 Исходы программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки без ПГТ-а и после ПГТ-а у пациенток с различными фенотипами СПКЯ.....	91
3.6 Программы ВРТ с ПГТ-а у пациенток с СПКЯ позднего репродуктивного возраста без дифференциации по фенотипам .....	96
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>102</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>110</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>111</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>113</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>115</b>
Приложение 1. Алгоритм ведения пациенток с СПКЯ .....	130

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний эндокринного генеза среди женщин репродуктивного возраста. Частота заболеваемости во всем мире оценивается в диапазоне от 4% до 12% [1,2]. В настоящий момент существуют клиничко-лабораторные и фенотипические характеристики СПКЯ, основывающиеся на различных факторах, включая биохимические, клинические симптомы: гиперандрогения и овуляторная дисфункция, такая как аменорея, а также хроническая ановуляция. Наличие поликистозных яичников, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии (что часто встречается у женщин с СПКЯ) больше не являются обязательными критериями для постановки диагноза [3].

СПКЯ - это синдром, включающий в себя совокупность симптомов, не существует единого теста для диагностики заболевания. Хотя традиционно он рассматривается через призму репродуктивных нарушений, данные, установленные еще в многочисленных работах с конца 1990-х, подтверждают, что при СПКЯ женщины также подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, что делает его значимым фактором, влияющим на здоровье женщин в целом и определяет эту проблему как междисциплинарную и актуальную для всех жизненных этапов, в связи с чем некоторыми специалистами было предложено переименовать СПКЯ в «метаболический репродуктивный синдром»[4-6].

Тот факт, что СПКЯ признается в основном в акушерстве и гинекологии и плохо понимается специалистами других специальностей и в первичной медико-санитарной помощи, привел к серьезным препятствиям на пути к эффективному медицинскому консультированию женщин. В одном популяционном исследовании было продемонстрировано, что 68% женщин, соответствующих диагностическим критериям СПКЯ, остаются не диагностированными; это женщины с высоким риском развития диабета,

сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений обмена веществ, что является предметом изучения для смежных специальностей [7].

До настоящего времени СПКЯ характеризовался совокупностью симптомов и клинических проявлений, включая гиперандрогения (угри, гирсутизм, гиперинсулинемия), нарушения менструального цикла (увеличение продолжительности цикла > 35 дней, олигоменорея с нарушением овуляторного процесса), в связи с чем было предложено несколько диагностических вариантов СПКЯ.

Расширение диагностических критериев оценки СПКЯ, вызванное появлением Роттердамских критериев в 2003 год, критериев избытка андрогенов и критериев общества синдрома поликистозных яичников, привело к тому, что женщины с СПКЯ были обобщены в исследования без их стратификации по фенотипу. Это привело к значительной путанице, так как клинические проявления синдрома имеют определенные различия в зависимости от фенотипа, и в первую очередь это касается метаболических особенностей. По этой причине в литературе было рекомендовано рассмотреть конкретные подтипы. Кроме того, было высказано предложение, чтобы лечение также должно проводиться с учетом фенотипа. Основываясь на Роттердамских критериях, наиболее широко используемых и наиболее подходящих для диагностики, выделено 4 фенотипа / подтипа СПКЯ, которые можно идентифицировать [8].

1. Фенотип А (сочетание гиперандрогении, овуляторной дисфункции и наличия эхо-структуры поликистозных яичников по УЗИ)
2. Фенотип В (сочетание гиперандрогении и овуляторной дисфункции)
3. Фенотип С (сочетание гиперандрогении и наличия эхо-структуры поликистозных яичников по УЗИ)
4. Фенотип D (сочетание овуляторной дисфункции и наличия эхо-структуры поликистозных яичников по УЗИ)

Например, для женщин с «неандрогенным» фенотипом характерна более низкая частота развития хронических заболеваний (снижение частоты абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и воспалений); пациенты с «овуляторным» СПКЯ имеют более низкий риск рака эндометрия, в то время как пациенты с явным СПКЯ имеют наиболее серьезные метаболические нарушения. Однако важно отметить, что метаболические нарушения продолжают зависеть от индекса массы тела (ИМТ), таким образом, изменение диеты и образа жизни и вмешательства, в частности, среди этой группы населения, имеют решающее значение для лечения синдрома [9].

В значительном проценте случаев, если женщина откладывает планирование беременности до позднего репродуктивного возраста, это приводит к формированию сочетанного фактора бесплодия, и беременность у женщин с СПКЯ чаще достигается через ЭКО [10]. Обсуждается вопрос подбора оптимальных схем стимуляции, позволяющих избежать СГЯ. Большинство исследователей подчеркивают особенности программ ЭКО при СПКЯ – меньшее количество зрелых качественных ооцитов по сравнению с числом пунктированных фолликулов, худшие показатели оплодотворения и раннего эмбриогенеза [11].

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении о гетерогенной природе СПКЯ и признают необходимость комплексного подхода к изучению данного синдрома с дифференциацией по фенотипам.

Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных СПКЯ, вопрос значения фенотипов СПКЯ для ВРТ недостаточно освещен в литературе, нет обобщающих исследований, анализирующих особенности, осложнения, исходы программ ЭКО/ИКСИ в зависимости от фенотипа, в том числе учитывающих эмбриологические аспекты. Соответственно, нет четкого понимания в вопросе персонифицированного ведения определенных групп больных в зависимости от их клинико-лабораторных параметров.

## **Цель исследования**

Повысить эффективность лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ путем разработки дифференцированных программ ВРТ в зависимости от фенотипа заболевания.

## **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-anamнестические, лабораторные характеристики пациенток с СПКЯ в программах ВРТ и представить сравнительный анализ симптомов, характеризующих фенотипы заболевания.
2. Провести сравнительный анализ параметров фолликуло-оо-эмбриогенеза, а также исходов программ ВРТ в зависимости от выделенных фенотипов СПКЯ.
3. Определить уровни аминокислот в плазме крови и фолликулярной жидкости и установить наличие корреляций с эмбриологическим этапом.
4. Сравнить исходы программ ВРТ с переносом криоконсервированного/размороженного эмбриона с ПГТ-а и без ПГТ-а в зависимости от фенотипа СПКЯ.
5. Провести сравнительную оценку состояния овариального резерва и исходов программ ВРТ у пациенток с СПКЯ позднего репродуктивного возраста.
6. Разработать персонализированные алгоритмы проведения программ ВРТ (ЭКО/ИКСИ) у пациенток с СПКЯ в зависимости от фенотипа.

## **Научная новизна**

Результаты исследования позволили определить фенотип А СПКЯ как наиболее тяжелый в клиническом проявлении, наиболее сложный в лечении и наименее результативный на всех этапах программ ВРТ. Выявлены особенности исходов программ ВРТ и овариальной стимуляции у женщин с бесплодием и СПКЯ в зависимости от фенотипа синдрома. Определены

особенности репродуктивных потерь первого триместра беременности в зависимости от фенотипа СПКЯ. Обоснована целесообразность применения ПГТ-а при фенотипе А СПКЯ, что позволяет снизить репродуктивные потери в первом триместре беременности. Показано, что, несмотря на более высокие показатели овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста при СПКЯ по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом, сопоставимых по возрасту, частота анеуплоидных эмбрионов не различалась, что делает необходимым проведение ПГТ-а вне зависимости от состояния овариального резерва.

Анализ аминокислотного профиля позволил зафиксировать изменения аминокислотного состава в фолликулярной жидкости у пациенток с СПКЯ по сравнению с пациентками с нормальным овариальным резервом, а также рассчитать корреляционные связи с результатами овариальной стимуляции. Полученные данные позволили сделать вывод о вовлеченности аминокислот в патогенез СПКЯ и фолликуло-оо-эмбриогенез и построить диагностические модели.

### **Практическая значимость**

Доказана необходимость определения фенотипа СПКЯ на этапе подготовки пациенток к проведению программ ВРТ. Показано, что результаты лечения коррелируют с фенотипом заболевания, что обуславливает индивидуальный подход к проведению овариальной стимуляции у этого контингента пациенток. Продемонстрирована необходимость проведения ПГТ-а эмбрионов у пациенток, имеющих фенотип А СПКЯ, что в два раза снижает репродуктивные потери в первом триместре беременности. Установлено, что пациентки с СПКЯ старшей возрастной группы имеют более высокие показатели овариального резерва, большее количество ооцитов и эмбрионов в программах ВРТ по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом, сопоставимыми по возрасту, но частота анеуплоидных эмбрионов не различалась, что обуславливает необходимость проведения ПГТ-а эмбрионов у пациенток старшего возраста.



Был предложен алгоритм персонифицированного ведения пациенток с СПКЯ в зависимости от фенотипа и возраста для оптимизации и повышения эффективности программ ВРТ.

### **Методология и методы исследования**

Было проведено проспективное (часть данных также была проанализирована ретроспективно) обследование пациенток с СПКЯ (согласно Роттердамским критериям), обратившихся для лечения бесплодия методом ВРТ. Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Минздрава РФ №107н от 30.08.2012 г. (ретроспективная часть), либо в соответствии с приказом Минздрава РФ №803н от 31.07.2020 "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению"(проспективная часть). Пациентки были также разделены на подгруппы в соответствии с классификацией фенотипов СПКЯ. Проводилось лечение бесплодия, которое включало в себя стимуляцию яичников, пункцию яичников и аспирацию ооцитов, оплодотворение, перенос эмбриона в полость матки в криоцикле. Также части пациенток проводили ПГТ-а.

В рамках научного исследования был произведен анализ отечественных и зарубежных работ по теме СПКЯ и ВРТ, на основании которого были сформулированы цель и задачи исследования, а также разработана методология данной работы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Фенотип А СПКЯ статистически значимо отличается от других фенотипов по основным клиническим характеристикам – более высокий ИМТ, более высокие уровни АМГ и андростендиона, большее КАФ. В программах ВРТ при большей длительности стимуляции и более высоких дозах гонадотропинов получается меньшее количество blastocyst хорошего качества по сравнению с другими фенотипами СПКЯ.

2. Изменения уровней глутамина и пролина в фолликулярной жидкости и плазме крови коррелируют с показателями эмбриологического этапа программ ВРТ и могут рассматриваться как эпигенетический фактор риска развития нарушений раннего эмбриогенеза.
3. При переносе криоконсервированных/размороженных эмбрионов с подтвержденной эуплоидностью и не прошедших генетическое тестирование, частота наступления беременности на перенос эмбриона статистически значимо не различается, однако частота репродуктивных потерь у пациенток фенотипа А СПКЯ статистически значимо снижается (с 31,7% до 13,4%).
4. В позднем репродуктивном возрасте у пациенток с СПКЯ вне зависимости от фенотипа заболевания исходы программ ВРТ обуславливает качество получаемых эмбрионов, а не состояние овариального резерва и количество полученных ооцитов, что ассоциировано с возрастом пациентки и диктует необходимость проведения ПГТ-а у этого контингента женщин.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное личное участие в выборе темы научной работы, разработке цели и задач исследования. Автором самостоятельно осуществлялись отбор пациенток в исследование и их ведение на всех этапах лечения в программах ВРТ, а также проведение сбора и интерпретации данных и их последующая статистическая обработка.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Апробация результатов**

Работа обсуждена на межклинической конференции сотрудников 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 24 июля 2023 г. и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 30 октября 2023 г.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Внедрение алгоритмов ведения пациенток с СПКЯ и бесплодием в зависимости от фенотипа заболевания в практическую деятельность происходит в 1-ом гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме исследования опубликованы 4 научные работы в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа написана по традиционному академическому плану, содержит оглавление, список общепринятых сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные результаты, их обсуждение, выводы и практические рекомендации, список цитируемой литературы. Представлена на 130 печатных страницах, иллюстрирована 13 рисунками, содержит 25 таблиц. Библиографический указатель содержит 7 российских и 94 зарубежных научных источников.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СПКЯ**

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это гетерогенное эндокринное заболевание, одно из наиболее распространенных у женщин репродуктивного возраста (частота встречаемости от 5% до 20%) и основной фактор женского бесплодия эндокринного генеза [1].

Это комплексное заболевание, которое затрагивает многие аспекты жизни женщины и может вызывать различного рода проблемы - метаболические, репродуктивные, эстетические, психологические, сексуальные, что приводит к ухудшению качества жизни в целом [12,13].

### **1.1 Этиология и патогенез СПКЯ**

Вопрос о патогенезе СПКЯ до сих пор остается дискуссионным и четкого ответа о происхождении этого заболевания нет. К настоящему моменту большая часть исследований свидетельствует о том, что это комплексное мультигенное заболевание, генетическая природа которого потенцируется эпигенетическими и экологическими (питание/образ жизни) факторами [14-17].

Результаты исследований подтверждают генетическую природу СПКЯ, однако природа наследуемости данного синдрома изучена недостаточно [18]. К настоящему моменту GWAS были представлены гены-кандидаты, которые включали гены, регулирующие секрецию и действие гонадотропинов FSHB (полипептид ФСГ В), LHCGR (рецептор ЛГ/ХГ), FSHR (рецептор ФСГ), AMG, DENND1A (домен DENN, содержащий 1A); гены, связанные с метаболизмом – THADA (ген, ассоциированный с аденомой щитовидной железы) и INSR (рецептор инсулина) [19]. Влияние, оказываемое этими генами, было также сопоставимо у пациентов из Китая и пациентов из Северной Европы, что позволяет предположить универсальность этих генов [19]. Тем не менее, выявленные гены составляют менее 10% высокой наследуемости СПКЯ [19-20].

В некоторых литературных источниках описывается возможное влияние внутриутробной среды матери с СПКЯ на плод. Высокие концентрации андрогенов у матери вызывают избыточную секрецию андрогенов яичниками плода. Высокая концентрация АМГ и гиперинсулинемия во время беременности также могут оказывать влияние на внутриутробную среду [21].

Считается, что в основе патогенеза СПКЯ лежит гормональный дисбаланс, вызванный избытком андрогенов и/или инсулина. Вместе с этим, генетические и экологические причины гормонального дисбаланса в сочетании с другими факторами риска (такими, как ожирение, дисфункция яичников и нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарной системы) способствуют развитию заболевания [22].

Основная сложность в понимании сути этого заболевания состоит в том, что все эти факторы взаимодействуют и потенцируют друг друга. Так, аберрантная пульсация ГнРГ приводит к аномальной секреции гонадотропинов. Гиперсекреция андрогенов связана с дисфункцией яичников, а также с аберрантным ростом фолликулов и овуляторными нарушениями. Повышенный уровень АМГ влияет на пульсацию ГнРГ, тем самым усиливая дисфункцию яичников, в это же время, повышенный уровень андрогенов нарушает регуляцию секреции ГнРГ. Избыточная секреция ЛГ и нарушение баланса ЛГ/ФСГ приводит к еще большему нарушению регуляции фолликулогенеза и секреции андрогенов [23].

Escobar-Morreale, H. F. и San Millan, J. L. предложили модель, согласно которой СПКЯ возникает в результате первичного дефекта стероидогенеза, что приводит к избытку андрогенов, а дальнейшее развитие зависит от различных факторов, и в первую очередь это избыточный вес. В некоторых случаях исключительно гиперандрогении достаточно для манифестации СПКЯ, в других случаях синдром появляется только при наличии ожирения, инсулинорезистентности и/или гиперандрогении, которые потенцируют незначительные изменения в стероидогенезе [24]. Нужно отметить, что, хотя самые тяжелые формы СПКЯ характерны для женщин с вышеупомянутыми

предрасполагающими факторами, однако существуют и те, у которых СПКЯ не развивается даже при наличии ожирения и инсулинорезистентности, что свидетельствует о первичности избыточной секреции андрогенов в развитии данного заболевания. Однако избыточная секреция андрогенов повышает уровень инсулинорезистентности, вторично развивается гиперинсулинемия и еще больше увеличивает секрецию андрогенов, а также индуцирует выработку ГСПГ, повышая концентрацию свободного тестостерона [23].

В связи с этим, упрощенная модель развития СПКЯ выглядит следующим образом: в основе всего лежит гиперандрогения, а триггером к развитию заболевания, запускающим всю цепочку сложных взаимодействий, является инсулинорезистентность.

Тем не менее, учитывая классификацию СПКЯ по фенотипам, нужно отметить, что ни гиперандрогения, ни инсулинорезистентность сами по себе, ни тем более их комбинация не являются обязательными для клинической манифестации заболевания и постановки диагноза.

### **1.2 Метаболический профиль пациенток с СПКЯ**

Известно, что до 75% женщин с СПКЯ имеют инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, а также лишний вес/ожирение, что играет важную роль в патогенезе СПКЯ. В связи с чем, всех пациенток с данным заболеванием можно условно разделить на 2 группы – с ожирением и без (примерно 80 и 20 % соответственно) [14]. Инсулинорезистентность является основополагающим патогенетическим звеном как для пациенток с ожирением, так и с нормальным весом, а также имеет большое значение при выборе тактики лечения СПКЯ, в том числе и бесплодия, обусловленного СПКЯ.

Литературные данные свидетельствуют о том, что печеночная инсулинорезистентность может присутствовать у женщин с СПКЯ, которые не страдают ожирением, в то время как периферическая инсулинорезистентность (мышечная и жировая ткань) характерна для пациенток с ожирением [15].

Также, помимо инсулинорезистентности, для пациенток с СПКЯ актуальны повышенные риски развития дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, гестационного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Для пациенток с СПКЯ возрастают риски развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (их связывают с наличием гиперандрогении, ИР, метаболического синдрома - и меньше с ожирением) [15].

В основе этих разнообразных метаболических изменений лежат различные факторы – в их числе адипокины и медиаторы воспаления, выделяемые жировой тканью, а также активные формы кислорода, продуцируемые различными тканями, определенные факторы роста и цитокины, которые создают и поддерживают состояние хронического воспаления, что приводит в итоге к метаболическому дисбалансу [16]. Также есть данные о негативном влиянии хронического воспаления на качество ооцитов и его роли в развитии эндотелиальной дисфункции, что приводит к бесплодию [17].

### **1.3 Диагностические критерии СПКЯ и классификация по фенотипам**

В 2003 году Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии /Американским обществом репродуктивной медицины были представлены так называемые Роттердамские критерии, которые применяют для диагностики СПКЯ [3]. Согласно данным критериям для постановки диагноза СПКЯ требуется наличие минимум 2 из 3 критериев: 1) клинические или биохимические признаки гиперандрогении 2) олиго- или ановуляция 3) ЭХО-структура поликистозных яичников по УЗИ

В дальнейшем эти критерии подвергались обсуждению, и в 2012 году по Национальный институт здоровья предложил существующие критерии вместе с более детальным описанием так называемых фенотипов для классификации пациенток с СПКЯ [8].

Выделяют четыре фенотипа СПКЯ:

5. Фенотип А (сочетание гиперандрогении, овуляторной дисфункции и наличия эхо-структуры поликистозных яичников по УЗИ)
6. Фенотип В (сочетание гиперандрогении и овуляторной дисфункции)
7. Фенотип С (сочетание гиперандрогении и наличия эхо-структуры поликистозных яичников по УЗИ)
8. Фенотип D (сочетание овуляторной дисфункции и наличия эхо-структуры поликистозных яичников по УЗИ)

Наибольшее распространение в популяции имеет фенотип А (более половины случаев СПКЯ), остальные фенотипы имеют сопоставимую частоту встречаемости [9].

Фенотип А и в меньшей степени фенотип В называются «классическими». По данным литературы, для этих фенотипов более характерны более выраженная овуляторная дисфункция, повышенные уровни инсулина, повышенная частота инсулиновой резистентности, более высокий риск развития метаболического синдрома, стеатоза печени, более высокие показатели ИМТ и АМГ, более тяжелые формы атерогенной дислипидемии по сравнению с «неклассическими» фенотипами В и С [9,25 ,26].

Для «овуляторного» фенотипа С характерны средние показатели андрогенов, инсулина, атерогенных липидов, показатели выраженности гирсутизма, показатели метаболического синдрома [9,25 ,26].

«Неандрогенный» фенотип D характеризуется наименее выраженными эндокринными и метаболическими нарушениями, а также наименьшей распространенностью метаболического синдрома. Данный фенотип отличается от классического СПКЯ меньшими ЛГ/ФСГ, более низкими уровнями общего и свободного тестостерона, более высоким уровнем ГСПГ [9,25 ,26].

Guastella и коллеги в своем исследовании оценивали клинические и эндокринные различия между четырьмя фенотипами СПКЯ. В работу были включены 382 пациентки с СПКЯ, из которых 206 женщин (53,9%) были



отнесены к классическому фенотипу (гиперандрогения, хроническая ановуляция, поликистозная морфология яичников), 34 (8,9%) пациентки представляли 2ой фенотип (гиперандрогения, хроническая ановуляция), еще 110 (28,8%) – 3й фенотип (овуляторный), и 32 (8,4%) составили группу 4-го фенотипа (нормоандрогенный СПКЯ). В результате исследования у пациенток 1-ым и 2-ым фенотипами СПКЯ были отмечены статистически значимо более высокие показатели ИМТ, объема талии, гирсутизма (согласно шкале Ферримана-Гэллвея), а также более высокие уровни андрогенов (тестостерон, ИСА), инсулина и показатели инсулинорезистентности по сравнению с остальными двумя фенотипами и с группой контроля, а также более высокий уровень ДГЭА-С по сравнению с нормоандрогенным СПКЯ. А вот уровень ЛГ и отношение ЛГ/ФСГ было статистически значимо выше в 1-ой группе, чем во 2-ой, где показатели ЛГ были сравнимы с группой контроля и группой овуляторного СПКЯ (тем не менее, отношение ЛГ/ФСГ все равно оставалось выше). Что касается третьей группы пациенток, овуляторного фенотипа СПКЯ, то здесь наблюдались статистически значимо более высокие показатели ИМТ, объема талии, гирсутизма (согласно шкале Ферримана-Гэллвея), а также более высокие уровни андрогенов (тестостерон, ДГЭА-С, ИСА), инсулина и показатели инсулинорезистентности по сравнению с группой контроля и нормоандрогенным СПКЯ, однако уровень ЛГ и отношение ЛГ/ФСГ у пациенток данной группы были ниже, чем у нормоандрогенного СПКЯ (и сравнимы с группой контроля). Также было отмечено, что средний уровень тестостерона был статистически значимо выше в группе нормоандрогенного СПКЯ в сравнении с группой контроля, несмотря на то, что показатели тестостерона не выходили за пределы нормальных значений. Таким образом, основным отличием между 1-ым и 2-ым фенотипом являются показатели ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ, в то время как 4-ый фенотип, неандрогенный СПКЯ, в основном характеризуется повышенным уровнем ЛГ и отношением ЛГ/ФСГ, что может быть связано с морфологией поликистозных яичников и ановуляцией. Одновременно с этим, нужно

отметить, что овуляторный фенотип представляет собой более легкое клиническое течение классического СПКЯ (опять же, только уровень ЛГ остается нормальным), а также тот факт, что при изменении образа жизни и коррекции веса возможно достижение овуляции у пациенток с классическим СПКЯ, поэтому можно предположить возможность перехода из 1-го классического фенотипа СПКЯ и обратно. Также, что касается нормоандрогенного СПКЯ, исследователи предполагали, что эта совершенно отдельная группа, что может подразумевать другой путь патогенеза или же наличие другого синдрома/заболевания. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода при лечении пациенток с СПКЯ [27].

По результатам исследования Panidis фенотип А характеризуется большей инсулинорезистентностью и более выраженной гиперандрогенией по сравнению с фенотипом В. В свою очередь, фенотипы В и D также могут быть ассоциированы с инсулинорезистентностью при наличии ожирения, в то время как для фенотипа С наличие инсулинорезистентности не характерно [28].

Ряд исследователей сходятся во мнении, что несмотря на то, что уровень АМГ не является диагностическим критерием СПКЯ, тем не менее, данный лабораторный показатель может быть важным маркером для определения степени тяжести заболевания и фенотипа [29,30,31].

Например, Sahmaу и коллеги в своем ретроспективном перекрестном исследовании сравнивали уровни циркулирующего АМГ и оценивали его роль в прогнозировании тяжести заболевания. Наиболее высокие уровни АМГ были отмечены у пациенток, имеющих все три диагностических признака СПКЯ – поликистозная морфология яичников, ановуляция, гиперандрогения, то есть соответствующих фенотипу А. Несмотря на то, что показатели АМГ у фенотипа А отличались от таковых для фенотипа В, это различие нивелировалась при сравнении всех четырех групп. Была определена статистически значимая разница в уровне АМГ между фенотипами А и С (9,50

$\pm 6,1$  нг/мл и  $6,12 \pm 3,6$  нг/мл;  $P = 0,002$ ), общим звеном которых является ановуляция. Таким образом, исследователи пришли к заключению, что ведущим фактором, влияющим на уровень АМГ, является поликистозная морфология яичников, затем ановуляция. Гиперандрогения имеет наименьшее влияние на уровень АМГ. В целом, результаты также позволили предположить, что уровень АМГ действительно может быть прогностическим маркером степени тяжести СПКЯ [31].

Также есть данные, свидетельствующие о том, что для классического СПКЯ (фенотип А) характерны более высокие уровни АМГ, что также коррелирует с наличием морфологии поликистозных яичников по УЗИ, по сравнению с другими фенотипами [32].

Результаты работы Zhao и коллег, в которой были исследованы метаболические профили женщин с разными фенотипами СПКЯ, показали, что данный синдром имеет влияние на метаболизм углеводов, жиров и аминокислот. Классический фенотип СПКЯ был ассоциирован с более неблагоприятными биохимическими и метаболическими изменениями, такими как изменения уровня ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, по сравнению с другими фенотипами, по сравнению с группой контроля. Затем, для овulatory фенотипа были зафиксированы изменения метаболического профиля, отличные от ановуляторных фенотипов – общая концентрация эндогенных аминокислот была понижена по сравнению с группой контроля.

В то же время, общий уровень эндогенных аминокислот был повышен у пациенток с признаками поликистозных яичников по УЗИ и ановуляцией, что говорит о повышенной деградации белка при овариальной дисфункции. При гиперандрогенном фенотипе прослеживалась связь с инсулинорезистентностью, также избыток андрогенов был ассоциирован с нарушениями липидного обмена [19].

#### **1.4 Фенотипическая вариативность СПКЯ**

Обсуждение классификации по фенотипам СПКЯ продолжается в настоящее время. Дискуссии затрагивают как клинические отличия и

целесообразность объединения четырех различных состояний в один синдром, так и особенности патогенеза каждого из фенотипов.

Например, в работе Gleicher был описан новый СПКЯ-подобный фенотип у женщин старшего репродуктивного возраста, который характеризуется высоким уровнем АМГ и низким уровнем тестостерона. Дело в том, что этот новый фенотип демонстрирует схожесть с уже известным, так называемым неандрогенным и самым обособленным фенотипом D СПКЯ, и, в отличие от фенотипов А, В и С, для которых характерны высокие уровни андрогенов до 35 лет и их дальнейшее снижение с возрастом. Тем не менее, есть данные, что фенотип D также может быть ассоциирован с гиперандрогенией с возраста менархе примерно до 25 лет, после чего уровень андрогенов снижается до нормальных значений. Что касается нового СПКЯ-подобного фенотипа, то существует предположение об онтогенезе в молодом возрасте, в основе чего лежит аутоиммунитет надпочечников, что также отличает этот фенотип от остальных преимущественно яичниковой этиологии. Также было отмечено, что поддержка ДГЭА у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким уровнем тестостерона, обусловленного аутоиммунной недостаточностью надпочечников, приводила к улучшению результатов программ ЭКО [33].

Согласно результатам недавнего исследования Keizerswaard, распространенность и соотношение фенотипов может меняться в зависимости от возраста. По мере увеличения возраста женщин, может изменяться набор клинических проявлений, характерных для того или иного фенотипа, а значит может изменяться и их принадлежность к конкретному фенотипу [34].

Тем не менее, несмотря на научный интерес к фенотипам СПКЯ, изучение данного синдрома в целом без внимания к индивидуальным клиническим и фенотипическим особенностям пациенток по-прежнему остается одним из главных лимитирующих факторов для многих исследований.

Также, по мнению Daras и коллег, несмотря на то, что фенотипическая вариативность СПКЯ наводит на мысль о генетической гетерогенности синдрома, существующие диагностические критерии не учитывают биологических различий, только клинические. Результаты их исследования показали, что действительно существуют различные формы СПКЯ, в основе чего лежат различные биологические механизмы. От этих форм также зависит и эффективность лечения бесплодия. Были определены репродуктивные и метаболические подтипы СПКЯ и связанные с ними геномные локусы, которые включали ряд новых генов (с высокой вероятностью ассоциированных с СПКЯ) [35].

### **1.5 Лечение СПКЯ**

Важно отметить, что не существует универсальной терапии СПКЯ. Лечение должно быть персонифицированным, адаптированным под репродуктивный потенциал и планы на реализацию репродуктивной функции.

В случае, если пациентка не заинтересована в беременности в настоящий момент, терапия может быть направлена на получение косметического эффекта при андрогенозависимой дерматопатии, нормализацию массы тела и коррекцию метаболических нарушений, регуляцию и восстановление менструального цикла.

В качестве терапии первой линии рекомендуется использовать КОК у пациенток, не заинтересованных в беременности, для лечения акне, гирсутизма, нарушений менструального цикла. При наличии противопоказаний к КОК, в качестве второй линии терапии нарушений менструального цикла у пациенток с СПКЯ рекомендуется применение метформина, для лечения гирсутизма в таком случае рекомендуются антиандрогены. Для лечения акне наряду с КОК рекомендована системная антибактериальная терапия. Во всех случаях рекомендуется коррекция образа жизни и снижение веса при наличии ожирения у пациенток [5,36,37].

## 1.6 Лечение бесплодия при СПКЯ

Известно, что СПКЯ негативно влияет на фертильность женщины и является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний, ассоциированных с бесплодием.

Основной причиной бесплодия в данном случае является хроническая ановуляция, соответственно, основной целью терапии является индукция фолликулогенеза и овуляции.

В редких случаях оказывается достаточно неспецифической терапии – изменения образа жизни и снижения массы тела, а также приема препаратов для снижения инсулинорезистентности, нейромедиаторов, однако такой подход может быть актуальным только для молодых женщин, ранее не получавших никакой терапии СПКЯ, и не может применяться в течение длительного времени. По причине невысокой эффективности такого метода целесообразнее рекомендовать коррекцию образа жизни для таких пациенток в первую очередь в рамках общих рекомендаций для здорового образа жизни.

В настоящее время в клинической практике используются следующие препараты для стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ:

### *Кломифен цитрат*

**Кломифен цитрат** - производное хлортрианизена, селективный модулятор рецепторов эстрогена, одновременно обладающий как эстрогенными (слабыми), так и антиэстрогенными (выраженными) свойствами. Долгое время КЦ считался золотым стандартом лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ.

Если овуляция отсутствует в течение трех циклов применения кломифен цитрата с назначением самой высокой дозы (150 мг / день), пациентка считается резистентной к терапии [15], в таком случае следует назначить другой препарат для стимуляции функции яичников.

*Летрозол*

**Летрозол** - специфический ингибитор ароматазы, который снижает синтез эстрогена; рассматривается как потенциально лучшая альтернатива КЦ, поскольку в отличие от КЦ не оказывает антиэстрогенного действия на эндометрий. Это подтверждается исследованиями, в которых сообщается об оптимальной толщине эндометрия во время лечения летрозолом [39,40]. Кроме того, летрозол быстро выводится из организма благодаря короткому периоду полувыведения (45 часов), что приводит к позднему повышению уровня циркулирующих эстрогенов, тем самым ускоряя развитие эндометрия, что, в свою очередь, увеличивает шансы на наступление беременности [41-43].

Amer и коллеги [44] провели рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование, где сравнили эффективности применения КЦ и летрозола у пациенток с СПКЯ. В исследование были включены 159 женщин, которые методом рандомизации были распределены на 2 группы – 1-ая группа получала КЦ, 2-ая группа летрозол, 79 и 80 пациенток соответственно. Лечение начинали с одной таблетки (50 мг КЦ и 2,5 мг летрозола), увеличивая до двух таблеток у пациенток, не ответивших на стимуляцию и продолжали до наступления беременности или применяли в течение 6 овуляторных циклов, если беременность не наступила. Пациентки, резистентные к терапии, переводились в другую группу после 6-недельного перерыва. Во время исследования 10 пациенток были исключены, в 1 и 2 группах осталось 74 и 75 женщин соответственно. В результате исследования в группе пациенток, принимавших летрозол, была показана более высокая частота наступления беременности – 61% против 43% в группе КЦ ( $P=0,22$ , ДИ 95%). Среднее число циклов лечения до достижения беременности было статистически значимо ниже в группе летрозола (4) по сравнению с группой КЦ (6) ( $P=0,038$ ). Показатели живорождения не отличались в двух группах, однако была отмечена более высокая частота живорождения в группе летрозола (48,8%) по сравнению с группой с КЦ (35,4%). После перекрестного исследования частота беременности и живорождения при применении летрозола ( $n = 45$ ;

28.9 и 24.4% соответственно) статистически значимо не отличались от применения КЦ ( $n = 31$ ; 22.6 и 19.4%) ( $P = 0.539$  и  $P = 0.601$ ). Результаты исследования позволили сделать вывод о большей эффективности применения летрозола в качестве индуктора овуляции у женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ, по сравнению с применением КЦ.

Meji и коллеги [45] в своем исследовании сравнивали эффективности применения комбинации летрозола и КЦ и только летрозола для индукции овуляции у пациенток с СПКЯ. Как показали результаты, у женщин, получавших комбинацию летрозола и КЦ, частота овуляции была статистически значимо выше, чем у женщин, получавших только летрозол.

#### *Метформин и инозитол*

Наиболее широко используемым препаратом, повышающим чувствительность к инсулину, является **метформин**. Это бигуанид, который применяется для лечения сахарного диабета II типа, благодаря своему свойству снижать выработку глюкозы печенью и увеличивать периферическую утилизацию глюкозы [46]. Положительный эффект метформина при гиперандрогении, вызванной СПКЯ связывают с: (1) снижением секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом; (2) снижением секреции андрогенов яичниками и / или надпочечниками; (3) повышением уровня ГСПГ в печени [48].

Существуют данные, свидетельствующие о том, что по сравнению с плацебо, метформин снижает уровень тестостерона в сыворотке крови и увеличивает частоту наступления спонтанной овуляции, оказывает положительное влияние на регуляцию менструального цикла у пациенток с СПКЯ, а также положительно влияет на увеличение частоты наступления беременности и частоту живорождения [49]. Также необходимо отметить, существует более высокая вероятность появления побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, чем при применении плацебо или КЦ.

Использование метформина возможно только у молодых женщин с ановуляцией, обусловленной СПКЯ, при отсутствии других факторов



бесплодия при условии информирования пациентки о существовании более эффективных методов лечения [22]. Метформин не рекомендуют в качестве терапии первой линии из-за низкой эффективности в сравнении с КЦ и летрозолом [50].

При сравнении результатов после применения метформина по сравнению с кломифен-цитратом, КЦ демонстрирует более высокие показатели индукции овуляции, что позволяет предположить, что КЦ более эффективен, чем метформин, особенно у женщин с ИМТ 30 кг / м<sup>2</sup> или выше [36]. Также есть данные, что у женщин, резистентных к терапии КЦ, эффективность индукции овуляции может быть повышена за счет добавления метформина к КЦ [22,51].

Описанных в литературе данных, касающихся положительного эффекта при применении метформина по сравнению с летрозолом или в комбинации с ним на показатели овуляции, наступления клинической беременности и частоту живорождений, недостаточно.

#### *Инозитолы и их производные*

**Инозитолы и их производные** - это сахарные спирты, которые принадлежат к семейству витаминов В, представляющие собой девять стереоизомеров циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексола.

Уровни мио-инозитола в крови и фолликулярной жидкости показывают положительную корреляцию с качеством ооцитов и частотой наступления клинической беременности [52]. Было показано, что назначение мио-инозитола женщинам перед гормональной стимуляцией в циклах ЭКО повышает качество ооцитов и эмбрионов, и в то же время уменьшает необходимую дозу фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и количество дней стимуляции [53,54]. Кроме того, исследования среди женщин с СПКЯ показали, что мио-инозитол оказывает положительное влияние на регулярность менструального цикла, резистентность к инсулину, а также на качество и зрелость ооцитов [54-56]. Также существуют данные, что при лечении мио-инозитолом и фолиевой кислотой снижается количество GV и

дегенеративных ооцитов при пункции, без уменьшения общего количества ооцитов, аспирированных у пациенток с СПКЯ в стандартных протоколах экстракорпорального оплодотворения ЭКО/ИКСИ [48].

Agrawal и коллеги [57] провели рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнили применение метформина с инозитолом по сравнению с назначением только метформина для индукции овуляции у пациенток с бесплодием и СПКЯ. Пациенткам рекомендовали попробовать забеременеть естественным путем и тем, у кого беременность не наступила в течение 3-х месяцев, были проведены три цикла индукции овуляции с последующей внутриматочной инсеминацией. По результатам исследования, у пациенток, которые принимали метформию с инозитолом, наблюдались регуляция менструальных циклов, увеличение индекса инсулинорезистентности, а также частота наступления беременности и показатели живорождения были значительно и статистически значимо выше. На основании этого исследователями было сделано заключение, что частота живорождения выше среди женщин, получавших комбинацию метформин + инозитол, по сравнению с одним только метформином.

### *Гонадотропины*

Применение **гонадотропинов** с последующим естественным оплодотворением/ внутриматочной инсеминацией может рассматриваться в качестве терапии второй линии для пациенток ановуляторным бесплодием, обусловленным СПКЯ, резистентных к кломифену цитрату [58], или в случаях, когда ответы на стимуляцию уменьшали шансы на наступление беременности (персистирующая гиперсекреция ЛГ, антиэстрогенные эффекты на эндометрий) [36].

Необходимо отдельно отметить, что пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) по причине одновременной стимуляции роста большого количества фолликулов [59]. Это достаточно редкое, но опасное осложнение, которое может привести к серьезным последствиям вплоть до летального исхода. Чтобы избежать

рисков развития СГЯ, используют низкодозированные step-up протоколы со стартовой дозой ФСГ 50-75 МЕ и последующим повышением дозировки [22], триггер ХГЧ не используют при наличии трех и более фолликулов размером минимум 14 мм.

По данным литературы, гонадотропины показали большую эффективность по частоте наступления беременности по сравнению с КЦ в случае применения гонадотропинов с последующей внутриматочной инсеминацией или естественным оплодотворением [60]; затем, при терапии гонадотропинами были отмечены лучшие показатели наступления овуляции, достижения беременности, живорождения по сравнению с комбинированной терапией метформин + КЦ у пациенток, резистентных к КЦ [61]. Также есть данные о положительном эффекте добавления метформина к терапии гонадотропинами [62]; в то же время, добавление метформина к терапии гонадотропинами в программе ЭКО не повысило эффективность лечения [63].

#### *Хирургическое лечение*

В тех случаях, когда отсутствует эффект от лечения кломифен-цитратом и присутствуют какие-либо другие факторы бесплодия, кроме СПКЯ, в качестве терапии второй линии для индукции овуляции применяется лапароскопический дреллинг яичников [36].

Debras и коллеги [64] провели ретроспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 289 женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ. Беременность была достигнута не менее чем у 137 (47,4%) женщин после дреллинга яичников, причем 71 (51,8%) из этих беременностей наступили самостоятельно; у 48 (16,6%) женщин были достигнуты как минимум две беременности после дреллинга яичников и 27 (56,3%) из них наступили самостоятельно. Прогностическими факторами эффективности были нормальный индекс массы тела (ИМТ), длительность бесплодия менее трех лет, число антральных фолликулов менее 50 и возраст менее 35 лет. Повторный дреллинг яичников был выполнен среди 33 женщин. Среди них у 19 (57,6%) женщин наступила беременность, у 10 (52,6%) из них

она наступила самостоятельно. Также было отмечено, что второй дриллинг был эффективным либо, когда первая операция была успешной (после наступила беременность), либо, когда она не удалась в случае большого числа антральных фолликулов (более 55).

### **1.7 Программы ВРТ при СПКЯ**

Программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) могут быть проведены у пациенток с СПКЯ в качестве третьей линии терапии при отсутствии эффекта от описанных выше методов лечения либо при наличии сочетанных факторов бесплодия.

Поликистозное строение яичников обуславливает определенные сложности при проведении программ ЭКО/ИКСИ у пациенток данной категории. Как уже было отмечено, специфической проблемой классических программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с СПКЯ является высокий риск развития СГЯ, в связи с чем в клинической практике в большинстве случаев для таких пациенток применяют протоколы с заменой триггера хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на агонист ГнРГ, целесообразность чего подтверждается рядом исследований, а также сегментацию цикла с криоконсервацией всех полученных эмбрионов [65,66]. Одновременно с этим, несмотря на большое количество фолликулов у женщин с СПКЯ, в программах ЭКО/ИКСИ у таких пациенток зачастую получают незрелые (либо неудовлетворительного качества) ооциты, также могут быть нарушены этапы эмбриогенеза [11].

Deerika et и коллеги [68] провели проспективное обсервационное когортное исследование, в котором сравнили эффективности переноса размороженных эмбрионов в протоколах с использованием ХГЧ и в протоколах с заменой триггера овуляции на аГнРГ. В данное исследование были включены 193 пациентки – группу с триггером агонистом ГнРГ составила 101 женщина и группу с триггером ХГЧ составили 92 женщины. Как показали результаты, частота живорождения после первого переноса была 34.6% и 22.9% [ОШ=1.77; (ДИ 0.89-3.48); p=0.097] в группе с агонистом ГнРГ

и ХГЧ соответственно, без значительных различий для 2 и 3 программ переноса эмбрионов. Также было обнаружено, что шансы кумулятивной частоты живорождения на пациентку стремятся к увеличению для группы с триггером аГнРГ по сравнению с группой с триггером ХГЧ [ОШ=2.15; (ДИ 1.2-3.83);  $p=0.008$ ] [67].

### **1.8 Дозревание в пробирке IVM**

Для лечения бесплодия в программах ВРТ в определенных случаях также может применяться не столь широко используемая, однако давно известная методика *in vitro maturation* (IVM) или дозревание ооцитов *in vitro*. Это альтернативная вспомогательная репродуктивная технология, подразумевающая аспирацию незрелых ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) из антральных фолликулов и их последующее созревание *in vitro* [68]. Во многих странах IVM до сих пор считается экспериментальной и не находит широкого рутинного применения в клинической практике, тем более эффективность классических программ ЭКО по-прежнему остается более высокой по сравнению с IVM [69-70].

Однако для женщин с СПКЯ IVM может быть актуальна, поскольку пациентки данной категории очень чувствительны к стимуляции гонадотропинами и имеют высокие риски развития СГЯ в стандартных протоколах ЭКО. Применение IVM у таких пациенток позволяет нивелировать эти риски за счет легкой короткой стимуляции непосредственно перед аспирацией, либо вообще без стимуляции. Также, для таких женщин характерно наличие большого количества антральных фолликулов и незрелых ооцитов даже после стимуляции, что гипотетически позволяет предположить большую эффективность и больший выход, если эти ооциты будут дозревать *in vitro* [70-74].

В связи с невысокой эффективностью классического IVM была разработана инновационная методика с использованием двухступенчатой системы созревания *in vitro* с капациацией (CAPA-IVM).

Vuong и коллеги провели рандомизированное проспективное исследование, в котором оценили эффективность двухступенчатой системы САРА-IVM по сравнению со стандартной IVM у женщин с поликистозными яичниками. Результаты показали, что достоверно более высокий процент ооцитов достиг метафазы II через 30 часов после САРА-IVM по сравнению со стандартной IVM (63.6 против 49.0 соответственно;  $p < 0.001$ ), количество эмбрионов хорошего качества на ОКК также было больше в группе САРА-IVM (18.9 против 12.7;  $p = 0.11$ ). Частота наступления клинической беременности на перенос эмбриона был 63.2% в группе САРА-IVM против 38.5% в группе стандартной IVM ( $p = 0.04$ ). Частота живорождения на перенос эмбриона статистически не отличалась для САРА-IVM и стандартной IVM (50.0 против 33.3% [ $p = 0.17$ ]). Не было зарегистрировано случаев пороков развития, вес детей при рождении был сопоставим для обеих групп. Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение системы САРА-IVM достоверно улучшили показатели созревания ооцитов и показатели наступления клинической беременности по сравнению со стандартной IVM у пациенток с СПКЯ. Также нужно отметить, что впервые был зарегистрирован случай живорождения после IVM [75].

Тем не менее, несмотря на большую эффективность по сравнению с классическим IVM, методика САРА-IVM пока недостаточно изучена и не может составить конкуренцию программам ЭКО/ИКСИ, а потому не может быть введена в рутинную клиническую практику и рекомендоваться пациенткам с СПКЯ при наличии высокоэффективных альтернатив [68,70].

### **1.9 ПГТ-а у пациенток с СПКЯ**

Вопрос необходимости проведения преимплантационного тестирования на анеуплоидии (ПГТ-а) у пациенток с СПКЯ на сегодняшний день остается дискуссионным.

Есть некоторые данные о положительном эффекте ПГТ-а у пациенток с СПКЯ моложе 35 лет и повышении частоты живорождения [75,76].

Как уже было сказано ранее, несмотря на большое количество антральных фолликулов и получаемых ооцитов при СПКЯ, качество этих клеток может страдать по ряду причин. В дальнейшем, соответственно, могут быть нарушены процессы эмбриогенеза.

По данным Qiao и коллег, на взаимодействие клеток гранулезы и ооцитов, созревание ооцитов и потенциал эмбриогенеза могут влиять различные аномалии как экстровариальных факторов (гонадотропины, гиперандрогения, гиперинсулинемия), так и интравариальных факторов (цитокины, факторы роста: фибробластные, нейротрофиновые, инсулиноподобные, эпидермальные) [77].

В исследовании Sundvall и коллег использовалась технология *time lapse*, позволяющая покадрово фиксировать развитие эмбрионов, полученных от женщин с СПКЯ, до 6 дня культивирования. Было отмечено, что доля многоядерных клеток на 2-клеточной стадии была значительно выше у эмбрионов с СПКЯ по сравнению с эмбрионами без СПКЯ [78].

Harris и коллеги в своем исследовании оценивали метаболизм и митохондриальную активность ооцитов пациенток с СПКЯ и их связь с различными хромосомными нарушениями. Незрелые ооциты были донированы пациентками с СПКЯ (n=14) и мультифолликулярными яичниками (n=14), а также нормореспондерами (n=46), которые составили группу контроля. Ооциты культивировали *in vitro* по методике IVM, оценивая углеводный обмен, затем мейотический статус, измеряли активность митохондрий и внутриклеточное содержание (NAD(P)H). Результаты исследования показали, что хромосомный набор дозревших *in vitro* ооцитов от пациентов с СПКЯ сопоставим с таковым у ооцитов группы контроля, тем не менее, некоторые аспекты метаболизма нарушаются в ооцитах пациенток с СПКЯ. Так, метаболизм ооцитов пациенток с СПКЯ был связан с повышенным потреблением глюкозы и пирувата во время IVM. Более высокие показатели оборота пирувата и более высокое содержание (NAD(P)H) были связаны с аномальными кариотипами ооцитов [79].

### 1.10 Осложнения беременности у пациенток с СПКЯ в программах ВРТ

Известно, что пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск развития осложнений во время беременности, особенно в случае ее наступления в программах ВРТ. Причиной этому могут служить ожирение, гиперандрогения, инсулинорезистентность, качество ооцитов, состояние эндометрия [80].

Yuing Li и коллеги провели ретроспективное одноцентровое исследование с целью оценить взаимосвязь между СПКЯ и невынашиванием беременности, обусловленным хромосомными аномалиями плода, в программах ВРТ. В исследование были включены 328 пациенток, у которых произошел выкидыш в первом триместре беременности и было произведено цитогенетическое исследование ворсинок хориона. В первую группу вошли 119 пациенток с СПКЯ, вторую, контрольную, группу составили 209 женщин без СПКЯ. Был произведен анализ полиморфизма одиночных нуклеотидов, измерялась частота встречаемости aberrантных кариотипов в абортивном материале. По результатам исследования, всего 52% (173/328) образцов были идентифицированы как хромосомные aberrации по ряду полиморфизмов одиночных нуклеотидов. Хромосомные аномалии были представлены трисомиями, моносомиями, структурными аномалиями и мозаицизмом. Распределение аномалий между мужскими и женскими образцами было равномерным (50,3% и 49,7%). Примерно в 91,3% случаев, когда определялись хромосомные аномалии, предположительно именно генетические aberrации были причиной выкидыша. Самыми часто встречающимися аномалиями были трисомии 55% (96/173), из которых 85% (81/96) составили трисомии по одной хромосоме - 35,8% (29/81) это были трисомии по 16 хромосоме, а в 17,3% (14/81) трисомии по 22 хромосоме; 5,3% (5/96) составили трисомии по двум и более хромосомам, еще в 10,5% (10/96) случаях трисомий были обнаружены микроделеции или микродупликации. В 9,2% (16/173) всех аномалий наблюдались моносомии (68,8% 11/16 по X-хромосоме, 31,2% 5/16 составили аутосомальные моносомии по 21 хромосоме). В 18,5% (32/173) всех аномалий определялись структурные аномалии эуплоидных абортусов (7 делеций, 15



дупликаций, 10 комплексных изменений, когда 2 или более делеций/дупликаций на одной или разных хромосомах). Также 8,7% (15/173) всех случаев составили триплоидии, в 8,1% (14/173) определялся мозаицизм. В итоге, частота встречаемости аномальных кариотипов у абортусов была статистически значимо выше в группе СПКЯ по сравнению с группой контроля (61,3% против 47,8%,  $p=0,019$ ). Одномерный анализ показал, что СПКЯ являлся фактором риска для появления хромосомных аномалий ( $p=0,03$ ). Также была проведена многомерная логистическая регрессия, результаты которой показали, что СПКЯ являлся независимым фактором риска хромосомных аномалий. У абортусов пациенток с СПКЯ чаще определялись аномальные кариотипы (ОШ 2,008; 95% ДИ, 1,038-3,883;  $P = 0,038$ ) [81].

Полученные результаты позволяют предположить, что пациентки с СПКЯ действительно могут иметь повышенный риск выкидыша, в связи с чем применение ПГТ-а у пациенток данной категории может быть эффективным. Hui-Yuing и коллеги в своем ретроспективном когортном исследовании оценивали СПКЯ как независимый фактор риска развития осложнений беременности после программ ВРТ. В исследование были включены 336 пациенток с СПКЯ, которые забеременели после переноса криоконсервированной/размороженной бластоцисты, и 2325 пациенток с трубно-перитонеальным, либо мужским фактором бесплодия, которые также прошли программу переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона и забеременели (группа контроля). Все пациентки до этого проходили программу ЭКО/ИКСИ по протоколу с антагонистами ГнРГ с заменой триггера овуляции на агонист ГнРГ. При обработке полученных данных было минимизировано влияние на результаты таких дополнительных факторов риска, как возраст матери, ИМТ и качество трофэктодермы, чтобы группы были более сопоставимы, однако подготовка эндометрия к переносу эмбриона между двумя группами различалась. Как показали результаты исследования, частота поздних выкидышей в группе СПКЯ была значительно

выше, чем в контрольной группе (3,3% против 0,6%,  $P = 0,040$ ), хотя частота ранних выкидышей была одинаковой (14,0% против 13,7%). Частота осложнений беременности в группе СПКЯ была немного выше, чем в контрольной группе, но существенной разницы обнаружено не было (25,6% против 19,9%,  $P = 0,080$ ; ОШ 1,38, 95% ДИ 0,96–1,99). Учитывая возможное влияние протокола подготовки эндометрия, был применен тест Кокрана-Мантела-Хензеля. В этом случае частота выкидышей, осложнений беременности, преждевременных родов и живорождений была сопоставима между двумя подобранными группами ( $P = 0,577$ ,  $P = 0,089$ ,  $P = 0,238$  и  $P = 0,228$  соответственно). Затем был произведен анализ внутри группы пациенток СПКЯ с детализацией по уровням инсулинорезистентности, тестостерона и ИМТ. Результаты показали, что пациентки с инсулинорезистентностью имеют более высокий риск преждевременных родов, в то время как пациентки с гиперандрогенией имеют более высокие риски раннего выкидыша [82].

Согласно результатам недавнего исследования, Yu и коллег, аменорея у пациенток с СПКЯ может являться независимым фактором риска развития неблагоприятных исходов беременности в программах ЭКО/ИКСИ (длинный протокол с антагонистами ГнРГ) [83].

### **1.11 Фенотипы СПКЯ в программах ВРТ**

В настоящее время в литературе недостаточно хорошо освещен вопрос влияния соответствия тому или иному фенотипу на исходы программ ВРТ, а также недостаточно исследованы причины такого влияния.

Начнем с того, как пациентки с различными фенотипами СПКЯ отвечают на стимуляцию яичников во время лечения методами ВРТ. Известно, что данная категория больных в целом подвержена рискам развития СГЯ, что заставляет с клиницистов быть особенно внимательными при ведении таких пациенток [84]. В исследовании Cela et al. оценивали ответ женщин с СПКЯ на контролируемую овариальную стимуляцию в зависимости от фенотипа и пришли к выводу, что различия действительно существуют. Так, фенотип В

был ассоциирован с меньшими рисками развития СГЯ по сравнению с другими фенотипами, в то время как фенотип А продемонстрировал более высокий риск развития СГЯ (также предполагалось, что использование ГнРГ в качестве триггера улучшает качество ооцитов у данной группы) [85].

В перекрестном исследовании Liu и коллег пациентки, представляющие фенотипы А и С, продемонстрировали статистически значимо более высокие уровни АМГ ( $P < 0,001$ ), однако этот показатель, будучи несомненно ассоциированным с СПКЯ и являясь маркером, не имеет корреляции с частотой наступления беременности и частотой живорождения. Затем, пациентки с фенотипом D показали наибольшую частоту наступления беременности (53,3%) по сравнению с фенотипами А, В, С (32,5%, 26,4%, 36,8% соответственно), однако разница не была статистически значима. Наконец, пациентки с фенотипами А и В продемонстрировали более низкую частоту наступления беременности по сравнению с контрольной группой (ОШ: 0,46; ДИ: 0,26-0,8;  $P=0,007$  и ОШ: 0,34; ДИ: 0,18-0,62;  $P=0,001$  соответственно), что исследователи связывают с гиперандрогенией и хронической ановуляцией, характерными для двух этих фенотипов [86].

Wang и коллеги в своей работе ретроспективно оценивали результаты программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с СПКЯ с учетом фенотипов. Для этого были проанализированы исходы программ ЭКО/ИКСИ у 1186 пациенток с СПКЯ и 5546 пациенток контрольной группы. В группе СПКЯ 293 женщины отвечали критериям фенотипа А, 53 женщины составили подгруппу фенотипа В, 77 женщин представляли фенотип С, а еще 763 женщины – фенотип D. Были продемонстрированы следующие результаты: частота развития гипертонического расстройства у беременных была выше для фенотипов А (9,3%) и С (12,5%) по сравнению с группой контроля (3,1%,  $P = 0,037$ ); общая частота неблагоприятных исходов беременности (внематочная беременность, выкидыш, преждевременные роды) была значительно выше для фенотипов А (44 %) и D (46,4) по сравнению с группой контроля (28,7%,  $P=0,027$ ), причем различия сохранялись даже после учета потенциальных искажающих

факторов ( $P = 0,025$ ). Таким образом, фенотипы А и D являлись независимыми факторами риска неблагоприятных исходов беременности. Частота клинической беременности и частота живорождения были сопоставимы для всех фенотипов [87].

Также Wang и коллеги в другом своем ретроспективном исследовании оценивали исходы программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки у пациенток с СПКЯ в зависимости от фенотипа. В исследование были включены 1887 пациенток с СПКЯ, которые были распределены на 4 группы согласно фенотипу: фенотип А ( $n = 452$ ), фенотип В ( $n=88$ ), фенотип С ( $n=119$ ), фенотип D ( $n=1228$ ); а также 7016 пациенток группы контроля. В группе фенотипа А были зафиксированы статистически значимые самые высокие показатели ЛГ, АМГ, тестостерона, КАФ, количества полученных ооцитов, однако количество ооцитов надлежащего качества было статистически значимо выше в группе фенотипа С по сравнению с другими фенотипами и группой контроля. Для фенотипа С также была зафиксирована наибольшая частота наличия желтого тела (52,1%) среди всех фенотипов, но ниже, чем в группе контроля (71,3%),  $P < 0.001$ ; а также самая большая толщина эндометрия ( $9,6 \pm 1,5$ ) по сравнению с другими фенотипами и сравнимая с таковой в группе контроля ( $9,6 \pm 1,7$ ),  $P < 0.001$ . Результаты анализа исходов беременностей показали, что в группе фенотипа А были статистически значимо более высокие показатели биохимической беременности (80,1 %) по сравнению с фенотипом D (72,3%) и группой контроля (70,2%),  $P < 0,001$ ; клинической беременности (71,0%) по сравнению с фенотипом D (64,9%) и группой контроля (62,9%),  $P=0,005$ ; преждевременных родов (12,1%) по сравнению с фенотипом D (7,7%) и группой контроля (6,7%),  $P=0,006$ . А также для фенотипов А и D были зафиксированы статистически значимо более высокие показатели выкидыша по сравнению с контролем (20,6%, 19,2%, 15,2% соответственно,  $P=0,010$ ) и более низкие показатели продолжающейся беременности (78,5%, 80,4%, 83,9% соответственно,  $P=0,023$ ). После учета

влияния потенциальных искажающих факторов, фенотипы А и D были связаны с повышенным риском выкидыша по сравнению с контрольной группой (ОШ, 1,476, 95% ДИ, 1,077–2,024,  $P=0,016$ ; ОШ, 1,348, 95% ДИ, 1,080–1,682,  $P=0,008$  соответственно). В то время как фенотип А не был значимым фактором риска преждевременных родов по сравнению с контрольной группой ( $P=0,144$ ). Исследователи связывают полученные результаты с ановуляцией и морфологией поликистозных яичников, чем характеризуются фенотипы А и D, и негативным влиянием такой комбинации на качество ооцитов, а также со статистически значимо более низкими показателями наличия желтого тела по сравнению с контрольной группой, что зависит и от протоколов подготовки эндометрия к переносу эмбриона (при использовании ЗГТ желтое тело отсутствует). В связи с этим (а также учитывая выводы предыдущего исследования данных авторов), можно сделать вывод, что пациентки с фенотипами А и D СПКЯ требуют особого подхода и тактики лечения в программах ВРТ [88].

Считается, что классический фенотип А, во-первых, является самым распространенным по сравнению с остальными фенотипами, а во-вторых обуславливает наиболее значимые клинические проблемы, характерные для СПКЯ [25].

Тем не менее, Gleicher и коллеги в своем исследовании предположили, что фенотип D может представлять более серьезную проблему, чем может показаться, и быть более резистентным к лечению бесплодия в программах ЭКО по сравнению с остальными фенотипами. В основе этого может лежать гипоандрогения, наблюдаемая у пациенток группы фенотипа D после 35 лет. В этом случае, поддержка ДГЭА в протоколе ЭКО позволила улучшить результаты наступления беременности. Более того, в этой же работе была представлена более упрощенная классификация СПКЯ по двум фенотипам – гиперандрогенному и гипер-гипоандрогенному, где к первой группе относятся фенотипы А, В, С, а ко второй – фенотип D согласно общепризнанной классификации. Гиперандрогенный фенотип, как правило,

ассоциирован с метаболическим синдромом, в то время как гипер-гипоандрогенный (называемый так за счет наличия клинической гиперандрогении в молодом возрасте и снижения уровня андрогенов ниже нормального после 35 лет) обусловлен гиперактивностью иммунной системы, в том числе аутоиммунитетом и воспалением. Также обсуждается повышенный уровень АМГ как анамнестического лабораторного фактора, который связывает два этих фенотипа, однако в настоящее время не является диагностическим критерием СПКЯ [89].

Таким образом, учитывая гетерогенную природу и вариативность клинических проявлений СПКЯ, не возникает сомнений в необходимости определения фенотипов и формирования персонализированного подхода к лечению пациенток с СПКЯ с учетом всех особенностей в программах ВРТ.

### **1.12 Исследование фолликулярной жидкости**

Известно, что фолликулярная жидкость имеет свое происхождение преимущественно из плазмы и является важнейшей средой для развития ооцитов, в связи с чем метаболизм фолликулярной жидкости может влиять на качество ооцитов – некоторые метаболиты могут иметь ключевое значение в проекции роста и развития ооцитов, а также предоставляют важную информацию о росте и дифференцировке фолликула (90).

В недавней работе Kurdi и коллег был исследован аминокислотный профиль фолликулярной жидкости у пациенток с инсулинорезистентностью. Были зафиксированы достоверные различия для аспартата, глицина, глутамата и цистеина, а наиболее значимые отличия были связаны с метаболическим путем глутатиона, включающим глицин, серин и треонин. Любое изменение метаболических процессов, опосредованное инсулинорезистентностью, оказывает влияние на состав фолликулярной жидкости и может негативно влиять на качество яйцеклеток [91].

В исследовании Amano и коллег производилось сравнение концентраций аминокислот с разветвленными боковыми цепями и тирозина в фолликулярной жидкости у женщин с СГЯ средней и тяжелой степени (n=20)

и без (n=20) в рамках лечения бесплодия в программах ВРТ. Концентрация аминокислот с разветвленными боковыми цепями в фолликулярной жидкости не отличалась в исследуемых группах, в то время как в группе с СГЯ концентрация тирозина была статистически значимо ниже ( $p=0,027$ ), а отношение концентраций аминокислот с разветвленными боковыми цепями/тирозин было значительно выше по сравнению с нормой ( $p=0,034$ ), что указывает на возможность наличия связи между низкой концентрацией тирозина в фолликулярной жидкости и СГЯ [92].

Генетическое тестирование эмбрионов на анеуплоидии позволяет рассчитывать на высокую вероятность наступления беременности в программе переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки [93]. Olcaу et al. выдвинули гипотезу, что анеуплоидные эмбрионы могут определяться по аминокислотному метаболическому профилю в средах [94].

В данном исследовании был произведен анализ аминокислотного профиля культуральных сред эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов, оставшихся по завершению культивирования. В культуральных средах анеуплоидных и эуплоидных эмбрионов, а также группы контроля, были обнаружены 8 аминокислот - серин, глицин, гистидин, аргинин, треонин, аланин, пролин и тирозин. В группе анеуплоидных эмбрионов была обнаружена статистически значимо более высокая концентрация тирозина по сравнению с группой эуплоидных эмбрионов ( $p < 0,003$ ). Был сделан вывод, что по уровень тирозина выше 76,38 мкмоль/л соответствует анеуплоидности эмбриона [94].

В исследовании Hemmings и коллег производился анализ аминокислотного профиля ооцитов на различных стадиях развития у пациенток с бесплодием в программах ВРТ. Была обнаружена связь между концентрацией ключевых аминокислот с потенциалом созревания ооцитов *in vitro*. Так, клеткам, остановившимся на стадии GV, требовалось больше валина и изолейцина по сравнению с теми, которые развились до стадий MI и MII (P

<0,05). Также были зафиксированы отличия в зависимости от возраста (<35 и >35,  $P < 0,05$ ). Концентрации глутамата, глутамина, аргинина и валина различались в клетках на стадии М II и дегенеративными клетками ( $P < 0,05$ ). Также, картина менялась в зависимости от препаратов, применяющихся для стимуляции яичников в программах ВРТ – при стимуляции рекомбинантным ФСГ полученные клетки содержали больше изолейцина, аланина и лизина ( $P < 0,05$ ) по сравнению с клетками, полученными после стимуляции гМГ. Наконец, ооциты МII от пациенток с морфологией поликистозных яичников (PCO) ( $n = 33$ ) содержали больше серина ( $P < 0,05$ ), чем ооциты женщин с нормальными яичниками [95].



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2. 1 Материал исследования

Данное исследование было проведено на базе института репродуктивной медицины (директор – профессор, д.м.н. Назаренко Т.А.) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих). Отбор, обследование и ведение пациенток производился в 1-ом гинекологическом отделении Института репродуктивной медицины (руководитель – д.м.н. Гависова А.А.) с 2020 г. по 2023 г. Анализ аминокислотного профиля производился на базе отдела системной биологии в репродукции (руководитель - д.ф.м.н. В.Е. Франкевич) в лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека (руководитель к.м.н. Н.Л. Стародубцева). ПГТ-а проводился на базе отдела клинической и молекулярной генетики (руководитель - д.м.н., профессор Д. Ю. Трофимов) лаборатории молекулярно-генетических методов (руководитель - к.м.н. Донников А.Е.)

Данная научная работа была одобрена Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 14 от 24.12.2020 г.). Для решения вышеперечисленных задач было проведено проспективное и ретроспективное исследование.

В исследование было включено 266 пациенток с диагнозом СПКЯ согласно критериям, предложенным Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека и Американским обществом репродуктивной медицины (Роттердам, 2003), обратившихся по поводу лечения бесплодия методами ВРТ. СПКЯ диагностировался на основании наличия минимум 2-х из 3-х признаков – ГА, АО и эхо-структура ПКЯ по данным УЗИ.

Все пациентки прошли полное обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Женское бесплодие» (2021) и Приказом Минздрава России от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основанием для проведения программ ЭКО/ИКСИ являлось наличие первичного/вторичного бесплодия эндокринного генеза, обусловленного СПКЯ, и отсутствие эффекта от терапии первой и второй линий для достижения беременности.

Для решения задач 1,2,4 было включено 233 пациентки с СПКЯ репродуктивного возраста от 18 до 37 лет, которые были стратифицированы по группам согласно фенотипу СПКЯ. Были сформированы 4 группы в соответствии фенотипами СПКЯ – А (n=112), В (n=44), С (n=22), D (n=55), внутри каждой было произведено деление на 2 подгруппы в зависимости от того, проводилось ли ПГТ-а или нет – фенотип А без ПГТ-а (n= 60), фенотип А после ПГТ-а (n=52), фенотип В без ПГТ-а (n=24), фенотип В после ПГТ-а (n=20), фенотип С без ПГТ-а (n=10), фенотип С после ПГТ-а (n=12), фенотип D без ПГТ-а (n=27), фенотип D после ПГТ-а (n=28).

Отдельно были выделены 2 группы пациенток с СПКЯ без дифференциации по фенотипам СПКЯ на основании того, проводилось ли ПГТ-а – группа СПКЯ без ПГТ-а (n=40) и группа СПКЯ (n=40), с целью оценки эффективности проведения ПГТ-а у пациенток с СПКЯ вне зависимости от фенотипа СПКЯ.

Была сформирована группа контроля – женщины с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и нормальным овариальным резервом (n=40), внутри которой было выделено две подгруппы – женщины, имеющие показания к ПГТ-а (n=20) и женщины, которым не проводилось генетическое тестирование (n=20).

Для решения задачи 3 была выделена группа женщин с СПКЯ без дифференциации по фенотипам (n=19), у которых определялся аминокислотный профиль в плазме крови и фолликулярной жидкости. Была сформирована группа контроля, в которую вошли женщины с бесплодием и нормальным овариальным резервом (n=19).

Для решения задачи 5 - провести сравнительную оценку состояния овариального резерва и исходов программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста с СПКЯ и женщин, репрезентативных по возрасту, с трубно-перитонеальным генезом бесплодия - была сформирована группа позднего репродуктивного возраста, в которую были включены пациентки с СПКЯ от 38 до 43 лет (n=33). Группу контроля составили женщины позднего репродуктивного возраста от 38 до 43 лет с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (n=30).

## **2.2 Критерии включения, невключения и исключения**

Перед началом лечебных мероприятий была произведена оценка клинико-лабораторных и анамнестических характеристик пациенток.

### ***Критерии включения:***

- 18- 43 лет;
- диагностированный СПКЯ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;

### ***Критерии невключения:***

- пациентки с надпочечниковой гиперандрогенией;
- пациентки с ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитными состояниями;
- пациентки с аутоиммунными заболеваниями;
- наличие хромосомных и генетических аномалий;
- тяжелый мужской фактор;
- эндометриоз тяжелой степени;
- резекция яичников в анамнезе;

- патология эндометрия;
- пороки развития матки;
- миома матки больших размеров;
- Противопоказания к проведению программ ЭКО или ЭКО+ИКСИ:
  - соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов;
  - острые воспалительные заболевания любой локализации;
  - хронические заболевания любой локализации в стадии обострения;
  - онкологические заболевания, в том числе в анамнезе;
- программа донорских ооцитов или эмбрионов и программа суррогатного материнства;

***Критерии исключения:***

- отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в исследовании со стороны пациента;
- аллергические реакции во время стимуляции функции яичников;
- желание пациентки добровольно прекратить участие в исследовании;

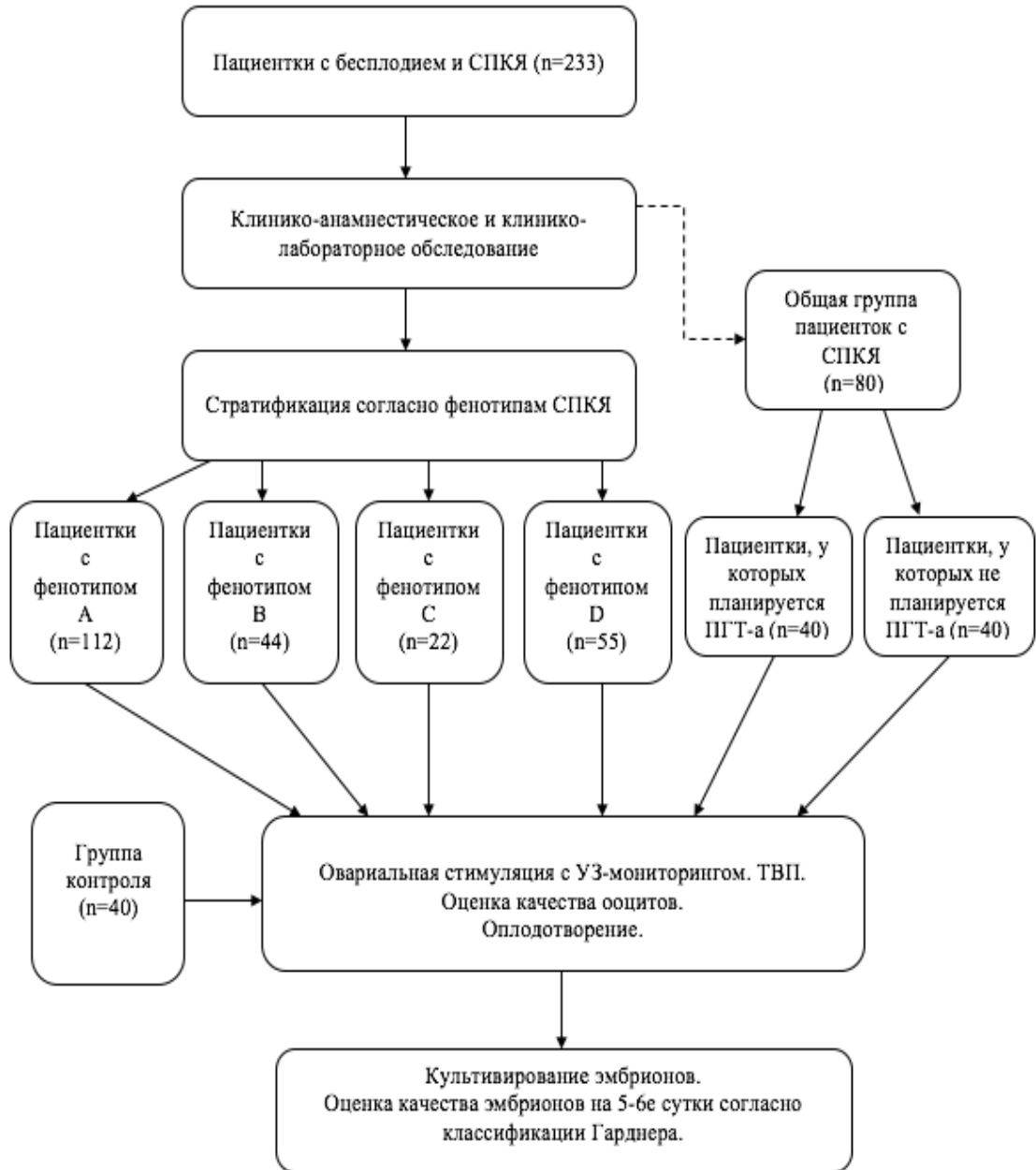
### **2.3 Дизайн исследования**

Для решения задачи № 1 были проанализированы клинико-анамнестические и клинико-лабораторные характеристики пациенток с СПКЯ, проходящих лечение бесплодия методами ВРТ. На основании полученных данных была произведена стратификация по группам согласно фенотипу СПКЯ. Отдельно была выделена группа пациенток без дифференциации по фенотипам СПКЯ.

Для решения задачи №2 была проведена овариальная стимуляция, результаты были проанализированы (в том числе ретроспективно). Всем пациенткам была произведена ТВП, осуществлялась оценка качества аспирированных ооцитов. Было произведено оплодотворение методом

ЭКО/ИКСИ. Качество бластоцист оценивалось на 5-6е сутки культивирования согласно морфологической классификации Гарднера.

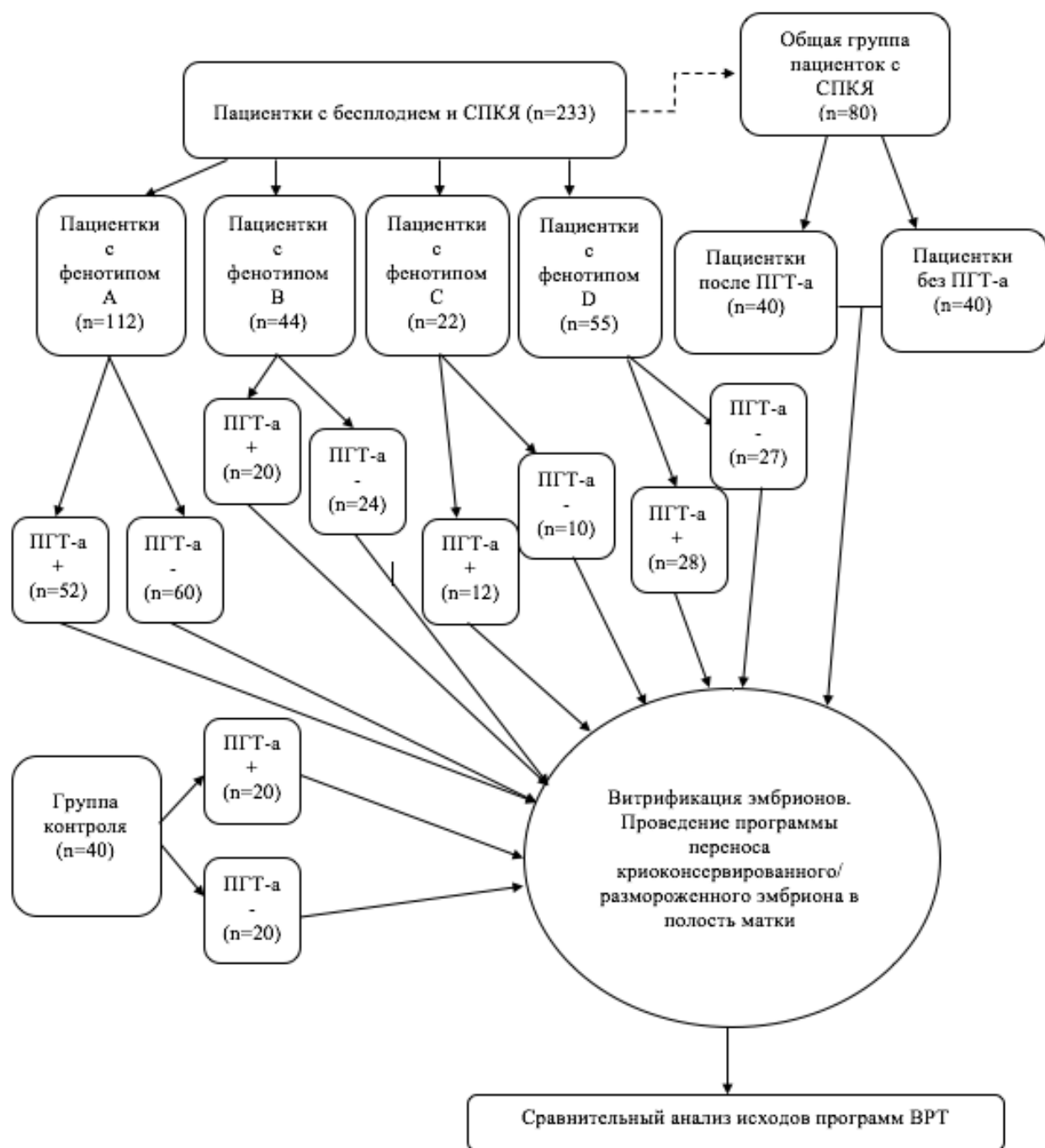
Дизайн исследования для решения задач № 1-2 представлен на рис. 1.



**Рисунок 1.** Схема дизайна исследования для оценки параметров фолликуло-оо-эмбриогенеза и результатов овариальной стимуляции у пациенток в зависимости от фенотипа СПКЯ.

Для решения задачи № 3 был произведен забор крови и фолликулярной жидкости в день ТВП у группы пациенток с СПКЯ (n=19) без дифференциации по фенотипам СПКЯ. Были определены уровни аминокислот и произведен расчет корреляционных связей с эмбриологическими параметрами.

Дизайн для решения задачи №4 - сравнить исходы программ ВРТ с переносом криоконсервированного/размороженного эмбриона, прошедшего ПГТ-а и без преимплантационного генетического тестирования в зависимости от фенотипа СПКЯ - представлен на рис. 2. Пациентки в исследуемых группах были стратифицированы по подгруппам в зависимости от того, проводилось ли ПГТ-а. Во всех случаях перенос эмбриона осуществлялся в криоцикле на фоне ЗГТ. Были проанализированы исходы программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки. Эффективность оценивали по частоте биохимических беременностей, частоте клинических беременностей, частоте эктопических беременностей, частоте репродуктивных потерь первого триместра беременности, частоте живорождения.



**Рисунок 2.** Схема дизайна исследования для сравнительной оценки эффективности программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в зависимости от фенотипа СПКЯ без проведения ПГТ-а и после ПГТ-а.

Дизайн исследования для решения задачи №5 - провести сравнительную оценку состояния овариального резерва и исходов программ ВРТ у пациенток

старшего возраста с СПКЯ и женщин, репрезентативных по возрасту, с трубно-перитонеальным генезом бесплодия – представлен на рис. 3. В исследование были включены пациентки с СПКЯ позднего репродуктивного возраста (38-43 лет) без дифференциации по фенотипам СПКЯ. Была проведена оценка исходов программ овариальной стимуляции и переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона после ПГТ-а в сравнении с результатами группы контроля, которую составили женщины позднего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. 100% пациенток данной возрастной категории в обеих группах проводилось ПГТ-а.



**Рисунок 3.** Схема дизайна исследования для сравнительной оценки эффективности программ овариальной стимуляции и переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в зависимости от фенотипа СПКЯ без проведения ПГТ-а и после ПГТ-а.



## 2.4 Методы исследования

Перед вступлением в программы ВРТ все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Минздрава РФ №107н от 30.08.2012 г., либо в соответствии с приказом Минздрава РФ №803н от 31.07.2020 "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

Обязательные исследования:

1. Анализ крови на антитела к бледной трепонеме в крови (RW), антитела класса М и G к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ 1,2), к антигену вирусного гепатита В и С (HBs-Ag, HCV);
2. Микроскопическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на грибы рода *Candida*, трихомонады;
3. Исследование соскоба из цервикального канала на хламидии, микоплазму и уреоплазму методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
4. Исследование соскоба из цервикального канала на вирус простого герпеса 1, 2, цитомегаловирус методом ПЦР;
5. Определение кариотипа супругов, медико-генетическое консультирование (по показаниям);
6. Клинический анализ крови; биохимический анализ крови;
7. Гемостазиограмма;
8. Определение группы крови и резус-фактора;
9. Общий анализ мочи;
10. Количественный анализ антител класса М, G к вирусу краснухи в сыворотке крови;
11. Цитологическое исследование соскоба эндоцервикса и экзоцервикса;

12. Ультразвуковое исследование органов малого таза на 5-8й день менструального цикла;
13. Флюорография;
14. Электрокардиография;
15. Заключение терапевта о наличии или отсутствии противопоказаний для проведения программ ВРТ;
16. УЗИ молочных желез (до 40 лет) или маммография (после 40 лет);
17. УЗИ щитовидной железы;
18. Гормоны крови (на 2-3 день менструального цикла): ЛГ, ФСГ, Е2, ТТГ, свободный тироксин (Т4св), дегидроэпиандростерон- сульфат (ДГЭАС), пролактин, кортизол, тестостерон (Т), АМГ.

#### **2.4.1. Общеклинические методы исследования**

Производился стандартный сбор анамнестических данных у пациенток. При первичном осмотре оценивали возраст, рост, вес, ИМТ, АД и пульс, семейный, аллергологический, инфекционный анамнез, перенесенные гинекологические заболевания, оперативные вмешательства. Подробно оценивали характер и особенности менструального цикла (возраст менархе, регулярность и продолжительность цикла, характер менструации, наличие/отсутствие дисменореи).

Оценивали характер бесплодия (первичное или вторичное) и паритет пациенток – в случаях вторичного бесплодия уточняли количество беременностей (наступивших естественным путем и с помощью ВРТ), срочные и преждевременные роды, аборт, самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся, внематочные беременности, наличие осложненных беременностей и родов, наличие живых детей и их развитие.

Во всех случаях уточняли продолжительность бесплодия, а также наличие лечения методами ВРТ в анамнезе. При положительном ответе оценивали количество попыток, дату, протокол лечения (стимуляции яичников), количество полученных ооцитов, метод оплодотворения, количество и качество полученных эмбрионов, исходы программ ЭКО/ИКСИ

и ПЭ в свежем цикле, а также количество и эффективность программ криопереноса программ размороженных эмбрионов.

Проводилась оценка гормонального статуса пациенток методом иммуноферментного анализа (ИФА) согласно референсным значениям (таблица 1) и УЗИ органов малого таза. Согласно результатам обследования, производилось распределение пациенток в группы по фенотипам СПКЯ.

**Таблица 1. Нормативные показатели концентрации гормонов в плазме крови у женщин репродуктивного возраста.**

Показатели	Референсные значения
ФСГ, МЕ/л	2,0–10,0
ЛГ, МЕ/л	2,3–15,0
АМГ, нг/мл	1,2–10,6
Эстрадиол, пмоль/л	150,0 – 450,0
Пролактин, мМЕ/л	120,0 – 500,0
Тестостерон общ, нмоль/л	0,5 – 2,5
Тестостерон св, нмоль/л	0,52 – 1,72
ТТГ, мМЕ/л	0,4 – 3,5
ДГЭА-С, мкмоль/сут	0,9 – 11,7
Андростендион, нг/мл	0,26 - 2,14
Прогестерон, нмоль/л	0,3 – 2,2

### 2.4.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза

Перед проведением программы лечения бесплодия методами ВРТ всем пациенткам в первую фазу (не позднее 5-го дня) менструального цикла проводили ультразвуковое исследование органов малого таза с целью уточнения диагноза СПКЯ и оценки овариального резерва, а также для исключения патологии со стороны органов малого таза и противопоказаний для начала овариальной стимуляции. Исследование выполняли при опорожненном мочевом пузыре с использованием трансвагинального датчика. Оценивались размеры и структура тела матки, толщина и структура эндометрия, выраженность фолликулярного аппарата, количество антральных фолликулов, размеры и объем яичников, наличие/отсутствие объемных образований в малом тазу.

После вступления в программу ЭКО/ИКСИ повторный ультразвуковой мониторинг проводился на 5–6-й день стимуляции функции яичников для определения даты начала введения препарата ант-ГнРГ и коррекции дозы вводимого препарата при необходимости, далее — один раз в 2–3 дня для контроля динамики роста фолликулов и эндометрия, а также решения вопроса о назначении триггера финального дозревания ооцитов.

Перед вступлением в программу переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки пациенткам также проводили УЗИ на 4-5 день менструального цикла, затем осуществляли мониторинг один раз в 3-4 дня для контроля толщины и структуры эндометрия и необходимости коррекции дозы эстрогенов, а также в день переноса эмбриона в полость матки.

УЗИ органов малого таза выполнялось на 21-й день после переноса эмбриона в полость матки у пациенток с положительным результатом β-ХГ с целью визуализации плодного яйца в полости матки. Повторное УЗИ органов малого таза проводилось через 5-6 недель после переноса эмбриона в полость матки для регистрации сердцебиения плода.

### **2.4.3. Стимуляция функции яичников в программах ВРТ**

Стимуляция функции яичников начиналась со 2–3 дня менструального цикла с использованием препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона ФСГ, человеческих менопаузальных гонадотропинов, содержащих равное количество ФСГ и лютеинизирующего гормона ЛГ. Для подавления преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) использовался препарат ант-ГнРГ. В качестве триггера овуляции, учитывая наличие СПКЯ и высокий риск СГЯ, во всех циклах производилась замена триггера и применялся препарат трипторелина ацетат в дозировке 0,2 мг п/к.

Спустя 36 часов после введения триггера овуляции, проводилась трансвагинальная пункция яичников и забор ооцитов с оценкой зрелости аспирированных ооцит-кумулюсных комплексов.

### **2.4.4. Эмбриологический этап программ ВРТ: оценка ооцитов и бластоцист**

Полученные ооциты были оплодотворены спермой партнера методом инсеминации *in vitro*, либо методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку ИКСИ по показаниям (в зависимости от качества спермы). В группе пациенток с ПГТ-а в 100% случаев оплодотворение производилось методом ИКСИ.

На 5-6е сутки культивирования оценивалось качество эмбрионов по классификации Гарднера.

В группе с ПГТ-а производили биопсию трофэктодермы бластоцист (при условии наличия морфологически подходящих эмбрионов для генетического тестирования согласно общепринятым критериям - эмбрионы от 3ВВ и 3АВ и выше согласно классификации Гарднера), полученный материал помещали в пробирку типа Эппендорф с лизирующим буфером для транспортировки в лабораторию молекулярно-генетических методов отдела клинической и молекулярной генетики. ПГТ-а проводилось методом высокопроизводительного секвенирования следующего поколения NGS с

использованием коммерческих наборов ReproSeq (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции производителя.

Все эмбрионы хорошего качества (в том числе биопсированные) во всех группах были витрифицированы. Перенос эмбриона в полость матки в цикле стимуляции не производился.

Полученные бластоцисты оценивались согласно критериям, рекомендованным РАРЧ. Морфологическая классификация эмбрионов представлена в таблице 2.

**Таблица 2. Классификация эмбрионов по морфологическим характеристикам**

Эмбрионы	Качество
Отличного качества	Больше, чем 3АА
Хорошего качества	3-6 АВ, 3-6 ВА, 1-2 АА
Удовлетворительного качества	3-6 ВВ, 3-6 АС, 3-6 СА, 1-2 АВ, 1-2 ВА
Неудовлетворительного качества	1-6 ВС, 1-6 СВ, 1-6 СС, 1-2 ВВ

#### **2.4.5. Программы переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки**

В следующем менструальном цикле пациентки вступали в программу переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов в полость матки

на фоне заместительной гормональной терапии, при условии наличия эмбрионов, рекомендованных к переносу по результатам ПГТ-а (в группе с ПГТ-а). Подготовку эндометрия и УЗ-мониторинг при условии отсутствия функциональных кист в яичниках начинали с 4-5-го дня менструального цикла препаратом эстрадиола валерат в дозировке от 6 мг до 8 мг, с 15-16 дня менструального цикла - добавлялся микронизированный прогестерон в дозировке 600 мг, либо дидрогестерон в дозировке 30 мг. Перенос эмбриона в полость матки осуществлялся на 6-ой день приема препаратов прогестерона, каждой пациентке переносили по одному эмбриону лучшего качества.

Перенос эмбриона в полость матки осуществлялся с помощью «мягкого» катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия).

Ведение посттрансферного периода осуществлялось по общепринятым в клинической практике протоколам, прием указанных препаратов продолжался. На 14-й день после переноса эмбриона в полость матки определялась концентрация  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови. При уровне  $\beta$ -ХГ более 20 МЕ/л результат считался положительным. Для регистрации клинической беременности проводилось УЗИ исследование через 21 день после переноса эмбриона в полость матки с целью визуализации плодного яйца.

Эффективность программ переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов в полость матки оценивали по частоте биохимических беременностей, частоте клинических беременностей, частоте эктопических беременностей, частоте репродуктивных потерь первого триместра, частоте живорождения.

#### **2.4.6. Программы ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста**

В исследование были включены пациентки позднего репродуктивного возраста (от 38 до 43 лет) с бесплодием и СПКЯ. Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с антагонистами аГнРГ, оплодотворение

производилось методом ЭКО/ИКСИ. В 100% случаев было выполнено ПГТ-а. Были проведены программы переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов в полость матки при условии наличия эмбрионов, рекомендованных к переносу по результатам генетического тестирования.

Программы овариальной стимуляции и программы переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки по технологии проведения не отличались от таковых в основной группе более молодого возраста.

Эффективность программ ВРТ оценивали по частоте наступивших клинических беременностей, частоте биохимических беременностей, частоте эктопических беременностей, частоте самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей, частоте живорождения.

#### **2.4.7. Анализ аминокислотного профиля**

Анализ аминокислотного профиля проводили посредством ВЭЖХ-МС/МС анализа на системе, состоящей из тройного квадрупольного масс-спектрометрического детектора Agilent 6460 (Agilent), оснащенного источником электрораспылительной ионизации и жидкостного хроматографа Agilent 1260 II (Agilent), оснащенного бинарным насосом высокого давления, термостатом колонок и автосамплером на 122 виалы. Приготовление образцов осуществлялось согласно следующей процедуре:

- к 100 мкл образца добавляли 480 мкл хлороформ-метанольной смеси (2:1, о/о) при 4 °С;
- образец подвергали ультразвуковому воздействию в течение 10 минут;
- добавляли 150 мкл воды;
- перемешивали в течение 5 минут;
- получившийся раствор центрифугировали при 13000 g в течение 5 минут при комнатной температуре;



- отбирали 200 мкл верхнего водно-метанольного слоя;
- сушили в токе азота 30 минут при 60°C;
- добавляли 200 мкл 3N соляной кислоты в бутаноле;
- перемешивали в течение 3 минут;
- центрифугировали при 13000 g в течение 15 секунд при комнатной температуре;
- выдерживали при 60 °C в течение 15 минут для проведения реакции дериватизации;
- центрифугировали при 13000 g в течение 15 секунд при комнатной температуре;
- сушили в токе азота 30 минут при 60°C;
- перерастворяли в 200 мкл раствора ацетонитрил/вода (1/1 об/об);
- перемешивали в течение 5 минут;
- центрифугировали при 13000 g в течение 15 секунд при комнатной температуре в течение 10 минут;
- переносили 120 мкл полученного образца в виалу со вставкой для дальнейшего анализа.

## **2.5 Статистическая обработка полученных данных**

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программ Microsoft Office Excel 2016, Statistica (версии 8.0, StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью скриптов, написанных на языке R [R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>] в RStudio [RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>].

Содержание аминокислот в образце оценивали полуколичественно по относительному уровню аналита, который рассчитывали делением площади

хроматографического пика соответствующего анализа на суммарную площадь пиков аналитов в данном образце.

Перед статистической обработкой уровни аминокислот подверглись стандартизации так, чтобы после преобразования среднее значение было равным 0, стандартное отклонение было равным 1. Формула преобразования:

$$z_i = (x_i - \bar{x}) / (\text{stddev}(x)),$$

где  $z_i$  – стандартизованное значение параметра,  $x_i$  – исходное значение параметра,  $\bar{x}$  – среднее значение параметра,  $\text{stddev}(x)$  – стандартное отклонение совокупности.

Сравнение уровней аминокислот проводилось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Для описания количественных данных использовали медианы (Me) и квартили Q1 и Q3. Величину порогового уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05.

Для описания количественных переменных использовали среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD) в формате M(SD) – для нормального распределения, медиану (Me) и Q25% и Q75% – верхний и нижний квартили в формате квартильного размаха Me (Q1; Q3) для параметров, имеющих распределение, отличное от нормального; а также 95% доверительный интервал (ДИ). Для описания качественных переменных – частоты (%).

Количественные параметры проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, теста Колмогорова-Смирнова. Нулевая гипотеза – исследуемое распределение не отличается от нормального. При полученном  $p < 0,05$  нулевую гипотезу отвергали, принимали, что исследуемое распределение отличается от нормального.

При нормальном распределении данных для сравнения групп пациенток для числовых показателей использовался  $t$ -критерий Стьюдента для двух независимых выборок. В случае распределения, отличного от нормального, для сравнения количественных данных использовался непараметрический  $U$ -критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. Для описания

категориальных бинарных данных использовали абсолютные значения и процентные доли от общего числа в группе. Сравнение качественных признаков проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. В работе был рассчитан относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) возникновения событий, который вычисляли по методу Woolf. Для бинарных исходов размер эффекта был рассчитан как отношение рисков и абсолютное снижение риска (95%ДИ).

Модели логистической регрессии разрабатывали с использованием программы RStudio путем поэтапного включения и исключения различных аминокислот в соответствии с их вкладом в модель. Прогностическую способность модели оценивали методом ROC анализа (Receiver operating characteristic) по величине AUC (Area Under Curve), статистической значимости, уровню специфичности и чувствительности.

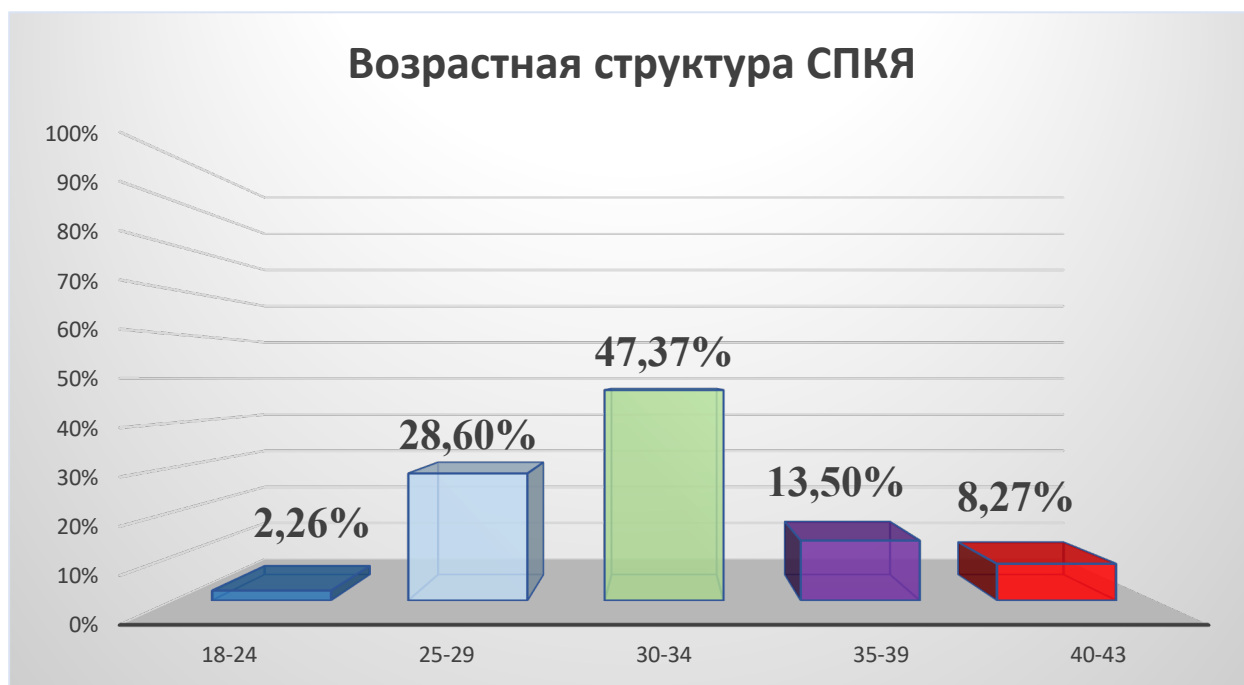
Для оценки возможности классификации пациентов по группам на основании исследуемых параметров были разработаны модели логистической регрессии. В качестве независимых переменных в моделях рассматривали уровни отдельных аминокислот. В качестве зависимой переменной выступала принадлежность пациентки к группе. Из всех разработанных моделей выбирали четыре с наибольшей величиной площади под ROC-кривой (AUC). Качество разработанных моделей определяли путем построения ROC-кривой, определения площади под ROC-кривой, а также расчета чувствительности и специфичности.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1 Анамнестические характеристики пациенток с СПКЯ**

Возраст пациенток с СПКЯ, обратившихся для лечения бесплодия в 1-е гинекологическое отделение Центра, в рамках нашего исследования в среднем составил 32 [29-36] (в исследовании принимали участие женщины от 18 до 43

лет). Пациентки старшего репродуктивного возраста (n=33) составили 12,4% (33/266) от общего числа пациенток. Основную часть составили женщин возрастом от 25 до 29 лет и от 30 до 34 лет включительно (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Распределение женщин с СПКЯ в зависимости от возраста

Оперативные вмешательства по гинекологическому профилю у пациенток с СПКЯ были представлены лапароскопической тубэктомией, каутеризацией яичников, лапароскопическим дреллингом яичников, гистероскопией с РДВ, электрокоагуляцией эрозии шейки матки и сальпингоовариолизисом (таблица 1).

**Таблица 1. Характеристика гинекологических операций в анамнезе у пациенток с СПКЯ**

Параметры	Пациентки с СПКЯ (n=266)
Лапароскопическая тубэктомия	15 (5,6%)
Каутеризация яичников	11 (4,1%)
Лапароскопический дреллинг яичников	29 (10,9%)

Гистероскопия, РДВ	142 (53,4%)
Электрокоагуляция шейки матки	53 (19,9%)
Сальпингооовариолизис	7 (2,6%)
Гипотиреоз	90 (33,8%)

Среди соматических заболеваний у пациенток с СПКЯ чаще всего отмечались перенесенные детские инфекции, заболевания дыхательной системы (хронический бронхит), заболевания ЖКТ (хронический гастрит), мочевыделительной системы (хронический цистит), заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит, ринит), заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия), эндокринной системы (гипотиреоз) и миопия различной степени. Был проанализирован аллергологический анамнез. Полученные данные не противоречат среднепопуляционным значениям. Указанные соматические заболевания у пациенток всех групп на момент включения в программу ВРТ были в стадии ремиссии и не являлись противопоказанием для проведения программы ВРТ, наступления и вынашивания беременности (таблица 2).

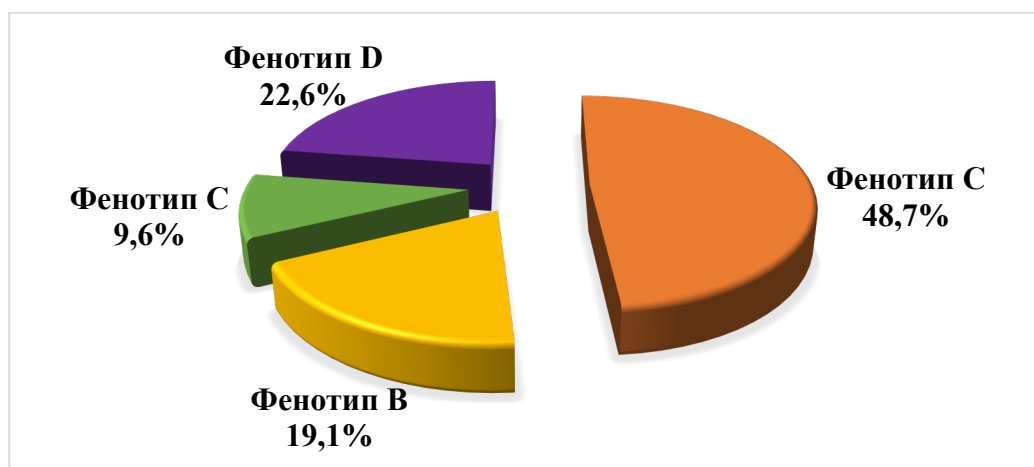
**Таблица 2. Структура соматических заболеваний у пациенток с СПКЯ**

Параметры	Пациентки с СПКЯ (n=266)
Детские болезни (ветряная оспа, корь, краснуха, инфекционный паротит)	211 (79,3%)
Параметры	Пациентки с СПКЯ (n=266)
Хронический бронхит	15 (5,64%)
Хронический гастрит	56 (21,1%)
Хронический цистит	37 (13,9%)
Хронический тонзиллит, ринит	15 (5,64%)
Артериальная гипертензия	12 (4,5%)
Гипотиреоз	90 (33,8%)
Миопия	22 (8,3%)
Аллергические реакции	71 (26,7%)

### **3.2 Клинико-лабораторные характеристики пациенток с различными фенотипами СПКЯ**

На основании результатов клинико-лабораторного исследования согласно клиническими рекомендациями «Женское бесплодие» (2021) и Приказу Минздрава России от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» пациентки были распределены по группам, соответствующим четырем репродуктивным фенотипам. На основании ретроспективного анализа, после дифференциации основной группы репродуктивного возраста ( $n = 233$ ) по фенотипам, в структуре СПКЯ было зафиксировано преобладание андрогенных фенотипов. Ожидаемо доминировал классический фенотип А СПКЯ ( $n= 112$ ) - 48,7%, в то время как фенотип В СПКЯ ( $n= 44$ ) определялся у 19,1% пациенток, фенотип D СПКЯ ( $n=55$ )– у 22,6 % пациенток, а фенотип С СПКЯ ( $n=22$ ) оказался самым редким и был представлен у 9,6% женщин (рисунок 5).

Полученные результаты не противоречат результатам и выводам других исследований, представленных в литературном обзоре.



**Рисунок 5.** Распределение фенотипов в структуре СПКЯ

На первом этапе исследования были проанализированы клинико-анамнестические и клинико-лабораторные характеристики каждого фенотипа СПКЯ.

Характеристика гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста помимо СПКЯ была представлена такими заболеваниями, как ИППП, миома матки малых размеров, наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз, функциональные кисты яичников в анамнезе, полипы эндометрия в анамнезе, простая железистая гиперплазия эндометрия в анамнезе, хронический эндометрит в анамнезе (таблица 3).

Были зафиксированы статистически значимые различия по частоте полипов эндометрия у пациенток с фенотипами А СПКЯ (41(36,6%)) и фенотипом В СПКЯ (16 (36,4%)) по сравнению с фенотипами С СПКЯ (3 (13,6%),  $p=0,008$  и  $p=0,031$  соответственно), D СПКЯ (2 (3,6%),  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), группой контроля (6 (15%),  $p= 0,0123$  и  $p=0,048$  соответственно), а также между группой фенотипа D СПКЯ (2 (3,6%) и группой контроля (6 (15%),  $p= 0,036$ ).

Аналогичным образом у женщин с фенотипами А СПКЯ и В СПКЯ отмечены самые высокие частоты простой железистой гиперплазии эндометрия в анамнезе (37 (33%) и 13 (29,5%) соответственно), различия имели статистическую значимость по сравнению с группой контроля (3 (7,5%))

$p < 0,001$  и  $p = 0,008$  соответственно). Частота простой железистой гиперплазии эндометрия в анамнезе в группе А СПКЯ также статистически значимо была выше, чем в группе фенотипа D СПКЯ (9 (16,4%)  $p = 0,013$ ).

Не было выявлено статистически значимых различий по частоте других патологий между исследуемыми группами.

**Таблица 3. Структура гинекологической патологии у различных фенотипов СПКЯ**

Параметры*	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
НГЭ	14 (12,5%)	10 (22,7%)	4 (18,2%)	10 (18,2%)	9 (22,5%)
	Р А-В =0,148 Р А-С = 0,519 Р А-D = 0,350 Р А-ГК =0,173	Р В-А =0,148 Р В-С =0,662 Р В-D =0,579 Р В-ГК =0,980	Р С-А =0,519 Р С-В =0,662 Р С-D =0,995 Р С-ГК =0,683	Р D-А =0,350 Р D-В =0,679 Р D-С =0,995 Р D-ГК =0,608	Р ГК- А =0,173 Р ГК В =0,980 Р ГК -С = 0,683 Р ГК -D =0,608
ИППП в анамнезе	34 (30,3%)	12 (27,3%)	5 (22,7%)	14 (25,4%)	11 (25%)
	Р А-В =0,703 Р А-С = 0,443 Р А-D = 0,506 Р А-ГК =0,730	Р В-А =0,703 Р В-С =0,685 Р В-D =0,838 Р В-ГК =0,981	Р С-А =0,443 Р С-В =0,685 Р С-D =0,766 Р С-ГК =0,804	Р D-А =0,503 Р D-В =0,838 Р D-С =0,766 Р D-ГК =0,842	Р ГК- А =0,730 Р ГК В =0,981 Р ГК -С = 0,804 Р ГК -D =0,842
Аденомиоз	12 (10,7%)	8 (18,2%)	3 (13,6%)	7 (12,7%)	8 (20%)
	Р А-В =0,253 Р А-С = 0,711 Р А-D = 0,707 Р А-ГК =0,186	Р В-А =0,253 Р В-С =0,628 Р В-D =0,456 Р В-ГК =0,832	Р С-А =0,711 Р С-В =0,628 Р С-D =0,916 Р С-ГК =0,513	Р D-А =0,707 Р D-В =0,456 Р D-С =0,916 Р D-ГК =0,351	Р ГК- А =0,186 Р ГК В =0,832 Р ГК -С = 0,513 Р ГК -D =0,351
Функциональные кисты яичников в анамнезе	16 (14,3%)	6 (13,6%)	0/22	8 (14,5%)	5 (12,5%)
	Р А-В =0,916 Р А-С = 0,395 Р А-D = 0,964 Р А-ГК =0,773	Р В-А =0,916 Р В-С =0,431 Р В-D =0,897 Р В-ГК =0,877	Р С-А =0,395 Р С-В =0,431 Р С-D =0,397 Р С-ГК =0,470	Р D-А =0,964 Р D-В =0,987 Р D-С =0,397 Р D-ГК =0,773	Р ГК- А =0,773 Р ГК В =0,877 Р ГК -С = 0,470 Р ГК -D =0,773
Миома матки малых размеров	21 (18,7%)	5 (11,3%)	3 (13,6%)	10 (18,2%)	7 (17,5%)
	Р А-В =0,223 Р А-С = 0,533 Р А-D = 0,929 Р А-ГК =0,859	Р В-А =0,223 Р В-С =0,798 Р В-D =0,337 Р В-ГК =0,426	Р С-А =0,533 Р С-В =0,798 Р С-D =0,614 Р С-ГК =0,684	Р D-А =0,929 Р D-В =0,337 Р D-С =0,614 Р D-ГК =0,931	Р ГК- А =0,859 Р ГК В =0,426 Р ГК -С = 0,684 Р ГК -D =0,931



Параметры*	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
Полипы эндометрия в анамнезе	<b>41 (36,6%)</b>	<b>16 (36,4%)</b>	3 (13,6%)	2 (3,6%)	6 (15%)
	P A-B =0,977 P A-C = 0,008 P A-D <0,001 P A-ГК =0,0123	P B-A =0,977 P B-C =0,031 P B-D <0,001 P B-ГК=0,048	P C-A =0,008 P C-B =0,031 P C-D =0,200 P C-ГК =0,684	P D-A <0,001 P D-B <0,001 P D-C =0,200 P D-ГК=0,036	P ГК- A =0,0123 P ГК B =0,048 P ГК -C = 0,684 P ГК -D =0,036
Простая железистая гиперплазия эндометрия в анамнезе	<b>37 (33%)</b>	<b>13 (29,5%)</b>	0	9 (16,4%)	3 (7,5%)
	P A-B =0,670 P A-C = 0,054 P A-D = 0,013 P A-ГК <0,001	P B-A =0,670 P B-C =0,102 P B-D =0,124 P B-ГК=0,008	P C-A =0,054 P C-B =0,102 P C-D =0,343 P C-ГК =0,659	P D-A =0,013 P D-B =0,124 P D-C =0,343 P D-ГК=0,175	P ГК- A <0,001 P ГК B =0,008 P ГК -C = 0,659 P ГК -D =0,175
Хронический эндометрит в анамнезе	17 (15,2%)	8 (18,2%)	2 (9,1%)	9 (16,3%)	5 (12,5%)
	P A-B =0,656 P A-C = 0,385 P A-D = 0,844 P A-ГК =0,154	P B-A =0,656 P B-C =0,285 P B-D =0,812 P B-ГК=0,139	P C-A =0,385 P C-B =0,285 P C-D =0,360 P C-ГК =0,830	P D-A =0,844 P D-B =0,812 P D-C =0,360 P D-ГК=0,594	P ГК- A =0,154 P ГК B =0,139 P ГК -C = 0,830 P ГК -D =0,594

\* абс (%), хи-квадрат

Группы фенотипов СПКЯ были сопоставимы по возрасту. Были зафиксированы статистически значимые различия по показателям веса между пациентками с фенотипами А СПКЯ (69,38 (11,52)) и В СПКЯ (69,73 (8,65)) и пациентками с фенотипами С СПКЯ (65,82 (4,92)) и D СПКЯ (65,84 (6,14)), группой контроля (65,78 (7,57)),  $p < 0,05$ ; по показателям ИМТ между пациентками с фенотипами А СПКЯ (25,37 (4,54)) и В СПКЯ (23,0 (2,05)) и пациентками с фенотипами С СПКЯ (22,74 (1,86)) и группой контроля (23,0 (2,05)),  $p < 0,05$ , между группой фенотипа А СПКЯ и группой фенотипа D СПКЯ (23,64 (2,01)),  $p < 0,05$ . Наконец, были отмечены статистически значимые различия по частоте избыточной массы тела в группах фенотипов А СПКЯ (57 (50,89%)) и В СПКЯ (22 (50%)) по сравнению с группами фенотипов

С СПКЯ (5 (22,7%)), D СПКЯ (11 (25,5%)) и группой контроля (2 (22,5%)),  $p < 0,05$  (таблица 4).

Для всех андрогенных фенотипов были характерны статистически значимые различия по частоте таких проявлений гиперандрогении, как акне и гирсутизм по сравнению с группой контроля,  $p < 0,05$ . В то же время, для пациенток с фенотипами А СПКЯ (97 (86,6%)) и В СПКЯ (36 (81,8%)) была отмечена статистически значимая разница по сравнению с фенотипами С СПКЯ (3 (13,6%)) и D СПКЯ (10 (18,2%)),  $p < 0,05$ .

Не было выявлено статистически значимых различий между группами по длительности бесплодия, за исключением групп фенотипов А СПКЯ (6 (4,5;7,5)) и С СПКЯ (4 (3;5)),  $p = 0,0304$ . В то же время в группе фенотипа А отмечена самая низкая частота первичного бесплодия - 24 (21,4 %) - по сравнению с группами других фенотипов и контроля,  $p < 0,05$ .

Таблица 4. Клинические характеристики пациенток с различными фенотипами СПКЯ.

Параметры	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
Возраст (лет)*	30,51± 3,28	31,23±2,56	30,82±3,44	30,76±3,48	31,97± 2,44
	Р А-В =0,728 Р А-С =0,884 Р А-D =0,914 Р А-ГК =0,872	Р В-А =0,728 Р В-С =0,766 Р В-D =0,807 Р В-ГК = 0,911	Р С-А =0,884 Р С-В =0,766 Р С-D =0,920 Р С-ГК =0,463	Р D-A =0,914 Р D-B =0,807 Р D-C =0,920 Р D-ГК >0,05	Р ГК- А =0,872 Р ГК В =0,911 Р ГК -С > 0,05 Р ГК -D =0,463
Вес (кг)*	<b>69,38 ± 11,52</b>	<b>69,73 ± 8, 65</b>	65,82 ± 4,92	65,84± 6,14	65,78± 7,57
	Р А-В =0,873 Р А-С =0,020 Р А-D =0,011 Н А-ГК =0,028	Р В-А =0,873 Р В-С =0,023 Р В-D =0,013 Р В-ГК 0,028	Р С-А =0,020 Р С-В =0,023 Р С-D =0,988 Р С-ГК =0,980	Р D-A =0,011 Р D-B =0,013 Р D-C =0,988 Р D-ГК 0,967	Р ГК- А =0,028 Р ГК В =0,028 Р ГК -С =0,980 Р ГК -D =0,967
ИМТ (кг/м2)*	<b>25,37± 4,54</b>	<b>24,28± 2,91</b>	22,74±1,86	23,64 ± 2,01	23,0± 2,05
	Р А-В =0,078 Р А-С <0,001 Р А-D =0,002 Н А-ГК <0,001	Р В-А =0,078 Р В-С =0,011 Р В-D =0,218 Р В-ГК =0,021	Р С-А <0,001 Р С-В =0,011 Р С-D =0,065 Р С-ГК =0,614	Р D-A =0,002 Р D-B =0,218 Р D-C =0,065 Р D-ГК =0,133	Р ГК- А <0,001 Р ГК В =0,021 Р ГК -С =0,614 Р ГК -D =0,133

Параметры	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
Избыточная масса тела #	<b>57 (50,9%)</b>	<b>22 (50%)</b>	5 (22,7%)	11 (25,5%)	9 (22,5%)
	P A-B =0,920 P A-C =0,0061 P A-D <0,001 H A-ГК =0,006	P B-A =0,920 P B-C =0,0229 P B-D =0,0017 P B-ГК=0,0074	P C-A =0,0061 P C-B =0,0229 P C-D =0,796 P C-ГК =0,937	P D-A <0,001 P D-B =0,0017 P D-C =0,796 P D-ГК=0,770	P GK-A =0,006 P GK-B =0,0074 P GK-C =0,937 P GK-D =0,770
Акне, гирсутизм #	<b>97 (86,6%)</b>	<b>36 (81,8%)</b>	3 (13,6%)	10 (18,2%)	2 (5,0%)
	P A-B =0,472 P A-C <0,001 P A-D <0,001 H A-ГК <0,001	P B-A =0,482 P B-C <0,001 P B-D <0,001 P B-ГК <0,001	P C-A <0,001 P C-B <0,001 P C-D =0,614 P C-ГК =0,299	P D-A <0,001 P D-B <0,001 P D-C =0,614 P D-ГК =0,037	P GK-A <0,001 P GK-B <0,001 P GK-C =0,299 P GK-D =0,037
ОТ/ОБ*	0,83±0,11	0,77±0,15	0,76±0,16	0,75±0,15	0,75±0,16
	P A-B =0,017 P A-C =0,052 P A-D =0,001 P A-ГК =0,004	P B-A =0,017 P B-C =0,808 P B-D =0,511 P B-ГК =0,557	P C-A =0,052 P C-B =0,808 P C-D =0,802 P C-ГК =0,815	P D-A =0,001 P D-B =0,511 P D-C =0,802 P D-ГК =0,984	P GK-A =0,004 P GK-B =0,557 P GK-C =0,815 P GK-D =0,984
Длительность бесплодия, лет **	6 [4,5;7,5]	5 [3;6]	4 [3;5]	5 [4;6]	5 [4;7]
	P A-B =0,467 P A-C =0,0304 P A-D =0,322 P A-ГК =0,618	P B-A =0,467 P B-C =0,612 P B-D =0,820 P B-ГК =0,229	P C-A =0,0304 P C-B =0,612 P C-D =0,114 P C-ГК =0,073	P D-A =0,322 P D-B =0,820 P D-C =0,114 P D-ГК =0,895	P GK-A =0,618 P GK-B =0,229 P GK-C =0,1073 P GK-D =0,895
Первичное Бесплодие #	<b>24 (21,4 %)</b>	24 (54,5%)	9 (40,9%)	28 (50,9%)	17 (42,5%)
	P A-B <0,001 P A-C =0,053 P A-D = <0,001 P A-ГК =0,01	P B-A = <0,001 P B-C =0,297 P B-D =0,719 P B-ГК =0,271	P C-A =0,053 P C-B =0,297 P C-D =0,428 P C-ГК =0,904	P D-A = <0,001 P D-B =0,719 P D-C =0,297 P D-ГК =0,418	P GK-A =0,01 P GK-B =0,229 P GK-C =0,1073 P GK-D =0,418

\*t-Тест \*\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни #абс (%), хи-квадрат

У всех пациенток детально была проанализирована менструальная функция и характер нарушений регулярности цикла. Не было обнаружено статистически значимых различий по возрасту менархе между группами.

Наибольшая частота регулярных циклов среди женщин с СПКЯ выявлена у пациенток с фенотипом А СПКЯ - 13 (59,1%), что объясняется наличием овуляции у данной группы. В той же группе были отмечены жалобы на задержки менструации до 1-го месяца у 7 (31,8%) пациенток, 2 (9%)

предъявляли жалобы на единичные случаи задержек менструации до 3-х месяцев, однако не было зафиксировано ни одного случая задержек менструации от 3-х до 6-ти месяцев и вторичной аменореи.

**Таблица 5. Менструальная функция у пациенток с различными фенотипами СПКЯ.**

Параметры*	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
Возраст менархе (лет)	13 [12;14]	13 [12;14]	12 [12;13]	13 [12;14]	13 [12;13]
	P A-B =0,729 P A-C =0,463 P A-D =0,695 P A-ГК =0,619	P B-A =0,729 P B-C =0,520 P B-D =0,891 P B-ГК =0,708	P C-A =0,463 P C-B =0,520 P C-D =0,733 P C-ГК =0,610	P D-A =0,695 P D-B =0,891 P D-C =0,733 P D-ГК =0,661	P GK-A =0,618 P GK-B =0,708 P GK-C =0,610 P GK-D =0,661
Регулярность цикла	-	-	13 (59,1%)	-	37 (92,5%)
			P C-ГК =0,610		P GK-C =0,610
Задержки до 1- го месяца	20 (17,8%)	15 (34,1%)	7 (31,8%)	5 (18,2%)	3 (7,5%)
	P A-B =0,029 P A-C =0,230 P A-D =0,144 P A-ГК =0,190	P B-A =0,029 P B-C =0,854 P B-D =0,003 P B-ГК =0,007	P C-A =0,230 P C-B =0,854 P C-D =0,008 P C-ГК =0,034	P D-A =0,144 P D-B =0,003 P D-C =0,008 P D-ГК =0,822	P GK-A =0,190 P GK-B =0,007 P GK-C =0,034 P GK-D =0,822
Задержки менструаций до 3-х месяцев	51 (45,5%)	14 (31,8%)	2 (9%)	24 (43,6%)	0
	P A-B =0,118 P A-C =0,004 P A-D =0,817 P A-ГК <0,001	P B-A =0,0118 P B-C =0,085 P B-D =0,230 P B-ГК =0,001	P C-A =0,004 P C-B =0,085 P C-D =0,009 P C-ГК =0,236	P D-A =0,817 P D-B =0,230 P D-C =0,009 P D-ГК <0,001	P GK-A <0,001 P GK-B <0,001 P GK-C <0,001 P GK-D <0,001
Задержки менструаций от 3-х до 6 месяцев	23 (20,5%)	10 (22,7%)	0	19 (34,5%)	0
	P A-B =0,763 P A-C =0,043 P A-D =0,077 P A-ГК =0,005	P B-A =0,04 P B-C =0,200 P B-D =0,005 P B-ГК =0,005	P C-A =0,004 P C-B =0,04 P C-D =0,004 P C-ГК =1.0	P D-A =0,077 P D-B =0,200 P D-C =0,004 P D-ГК <0,001	P GK-A =0,005 P GK-B =0,005 P GK-C 1.0 P GK-D <0,001

Параметры*	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
Вторичная аменорея	18 (16,1%)	5 (11,3%)	0	4 (7,3)	0
	P A-B =0,621 P A-C =0,094 P A-D =0,182 P A-ГК= 0,016	P B-A =0,621 P B-C =0,250 P B-D =0,726 P B-ГК=0,083	P C-A =0,094 P C-B =0,250 P C-D =0,465 P C-ГК=1.0	P D-A =0,182 P D-B =0,726 P D-C =0,465 P D-ГК= 1.0	P ГК- A = 0,016 P ГК B = 0,083 P ГК -C = 1.0 P ГК -D = 0,221

\*абс (%), хи-квадрат

С целью оценки гормонального профиля была произведена сравнительная оценка по основным показателям (таблица 6). Были выявлены статистически значимые различия по уровню ЛГ между фенотипами А СПКЯ (11,2 (9,82;16,5)), В СПКЯ (9,9 (7,2;11,3)), D СПКЯ (8,9 (7,1; 9,9) и группой контроля (5,7 (3,1;7,9)),  $p < 0,05$ ; причем в группе фенотипа А наблюдался наиболее высокий уровень ЛГ. Не было отмечено статистически значимых различий по уровню ФСГ в исследуемых группах.

В группах всех фенотипов СПКЯ были зафиксированы повышенные уровни АМГ по сравнению с нормальными (референсными) показателями; уровни АМГ у всех фенотипов СПКЯ имели достоверные различия с группой контроля (3,7 (2,5;4,8)),  $p < 0,05$ . Наиболее высокий уровень был зафиксирован в группе фенотипа А СПКЯ (13,32 (9,82;16,5)), который статистически значимо различался с уровнем фенотипа В СПКЯ (7,8 (5,3; 9,5)), в свою очередь, самым низким по сравнению с другими фенотипами, и уровнем фенотипа D СПКЯ (8,2 (5,5; 9,8)),  $p < 0,05$ .

Не было зафиксировано статистически значимых различий по уровням Т общ и ТТГ между фенотипами СПКЯ и группой контроля.

У андрогенных фенотипов СПКЯ наблюдались повышенные уровни Т св по сравнению с группой контроля (1,8 (0,7;2,4)),  $p < 0,05$ , а фенотип А СПКЯ (5,15 (2,3;7,1)), у которого наблюдался самый высокий уровень Т св, статистически значимо отличался от фенотипа D СПКЯ (2,02 (1,5;2,6)) по данному показателю,  $p = 2,02(1,5;2,6)$ .

Были выявлены статистически значимые различия по уровню андростендиона в группах фенотипа А СПКЯ (15,1(11,5;17,6) и группой контроля (6,8(2,7;8,9),  $p < 0,001$ , между фенотипом В СПКЯ (13,8(8,1;16,1) и группой контроля,  $p = 0,013$ , между фенотипом С СПКЯ (13,2 (7,5;15,8) и группой контроля,  $p = 0,019$ . Зафиксированы статистически значимые различия по уровню ДГЭА-С фенотипа А СПКЯ (12,8(6,9;19,9)) и группой контроля (5,3(2,7;7,1)),  $p < 0,01$ , между фенотипом В СПКЯ (10,3 (7,1;12,1) и группой контроля,  $p = 0,004$ , между фенотипом С СПКЯ (9 (6,3;11,2) и группой контроля,  $p = 0,038$ , между фенотипом D СПКЯ (8,74 (7,82; 10,05)) и группой контроля,  $p = 0,002$ .

**Таблица 6. Сравнительная характеристика гормональных показателей различных фенотипов СПКЯ**

Параметры*	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
ФСГ	6,1 (4,3;7,9)	5,49 (3,59;7,9)	5,4 (3,3; 7,52)	6,67± (4,37; 8,1)	5,9± (3,8;7,8)
	Р А-В =0,448 Р А-С = 0,322 Р А-D = 0,921 Р А-ГК=0,712	Р В-А =0,448 Р В-С =0,859 Р В-D =0,246 Р В-ГК=0,705	Р С-А =0,322 Р С-В =0,859 Р С-D =0,233 Р С-ГК =0,721	Р D-А =0,921 Р D-В =0,246 Р D-С =0,233 Р D-ГК=0,410	Р ГК- А =0,712 Р ГК В =0,705 Р ГК -С = 0,721 Р ГК -D =0,410
ЛГ	<b>11,2</b> <b>(9,82;16,5)</b>	<b>9,9</b> <b>(7,2;11,3)</b>	8,62 (6,8;10,4)	<b>8,9</b> <b>(7,1;9,9)</b>	5,7 (3,1;7,9)
	Р А-В =0,339 Р А-С = 0,113 Р А-D = 0,072 Р А-ГК < 0,001	Р В-А =0,339 Р В-С =0,711 Р В-D =0,606 Р В-ГК=0,022	Р С-А =0,113 Р С-В =0,711 Р С-D =0,834 Р С-ГК =0,062	Р D-А =0,072 Р D-В =0,606 Р D-С =0,834 Р D-ГК=0,041	Р ГК- А < 0,001 Р ГК В =0,022 Р ГК -С = 0,062 Р ГК -D =0,041
АМГ	<b>13,32</b> <b>(9,82;16,5)</b>	<b>7,8 (5,3; 9,5)</b>	<b>9,3</b> <b>(6,7;10,2)</b>	<b>8,2 (5,5; 9,8)</b>	3,7 (2,5;4,8)
	Р А-В =0,008 Р А-С = 0,115 Р А-D = 0,002 Р А-ГК < 0,001	Р В-А =0,008 Р В-С =0,405 Р В-D =0,768 Р В-ГК< 0,001	Р С-А =0,115 Р С-В =0,405 Р С-D =0,640 Р С-ГК < 0,001	Р D-А =0,002 Р D-В =0,768 Р D-С =0,640 Р D-ГК< 0,001	Р ГК- А < 0,001 Р ГК В < 0,001 Р ГК -С < 0,001 Р ГК -D < 0,001

Параметры*	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля  (n=40)
Тестостерон общ	2,1 (0,9;2,7)	1,9(0,7;2,5)	1,1 (0,4;1,7)	1,5(0,5;2,1)	1,2 (0,6;1,9)
	P A-B =0,816 P A-C = 0,219 P A-D = 0,163 P A-ГК =0,082	P B-A =0,816 P B-C =0,064 P B-D =0,227 P B-ГК=0,743	P C-A =0,219 P C-B =0,064 P C-D =0,385 P C-ГК =0,812	P D-A =0,163 P D-B =0,227 P D-C =0,385 P D-ГК=0,834	P ГК- A =0,082 P ГК B =0,743 P ГК -C = 0,812 P ГК -D =0,834
Тестостерон св	<b>5,15</b> <b>(2,3;7,1)</b>	<b>3,95</b> <b>(1,9;6,9)</b>	<b>3,43</b> <b>(1,5;6,1)</b>	2,02 (1,5;2,6)	1,8 (0,7;2,4)
	P A-B =0,568 P A-C = 0,117 P A-D = 0,007 P A-ГК < 0,001	P B-A =0,568 P B-C =0,732 P B-D =0,220 P B-ГК=0,027	P C-A =0,117 P C-B =0,732 P C-D =0,110 P C-ГК =0,046	P D-A =0,007 P D-B =0,220 P D-C =0,110 P D-ГК=0,622	P ГК- A < 0,001 P ГК B =0,027 P ГК -C = 0,046 P ГК -D =0,622
Андростендион	<b>15,1</b> <b>(11,5;17,6)</b>	<b>13,8</b> <b>(8,1;16,1)</b>	<b>13,2</b> <b>(7,5;15,8)</b>	<b>11,3</b> <b>(8,4;13,1)</b>	6,8 (2,7;8,9)
	P A-B =0,442 P A-C = 0,375 P A-D = 0,116 P A-ГК < 0,001	P B-A =0,442 P B-C =0,844 P B-D =0,587 P B-ГК=0,013	P C-A =0,375 P C-B =0,844 P C-D =0,360 P C-ГК =0,019	P D-A =0,116 P D-B =0,587 P D-C =0,360 P D-ГК=0,045	P ГК- A < 0,001 P ГК B =0,013 P ГК -C = 0,019 P ГК -D =0,045
ДГЭА-С	<b>12,8</b> <b>(6,9;19,9)</b>	<b>10,3</b> <b>(7,1;12,1)</b>	<b>9 (6,3;11,2)</b>	<b>8,74 (7,82; 10,05)</b>	5,3 (2,7;7,1)
	P A-B =0,162 P A-C = 0,206 P A-D = 0,119 P A-ГК < 0,001	P B-A =0,162 P B-C =0,218 P B-D =0,460 P B-ГК=0,004	P C-A =0,206 P C-B =0,218 P C-D =0,773 P C-ГК =0,038	P D-A =0,119 P D-B =0,460 P D-C =0,773 P D-ГК=0,002	P ГК- A < 0,001 P ГК B =0,004 P ГК -C = 0,038 P ГК -D =0,002
ТТГ	1,39 (0,9;2,0)	1,3 (0,7;2,1)	1,11 (0,9;1,8)	1,23 (0,8;1,9)	1,35 (0,6;1,8)
	P A-B =0,828 P A-C = 0,563 P A-D = 0,713 P A-ГК =0,844	P B-A =0,828 P B-C =0,772 P B-D =0,671 P B-ГК=0,573	P C-A =0,563 P C-B =0,772 P C-D =0,227 P C-ГК =0,407	P D-A =0,713 P D-B =0,671 P D-C =0,227 P D-ГК=0,294	P ГК- A =0,844 P ГК B =0,573 P ГК -C = 0,407 P ГК -D =0,294

\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

При оценке данных УЗИ для фенотипа В СПКЯ закономерно были отмечены статистически значимо меньшие объемы правого яичника (7,1 (6,1;7,9)) и левого яичника (7,4 (5,5; 8,1)) по сравнению с фенотипом А СПКЯ (15,7 (13,1;17,3),  $p < 0,001$  и 14,8 (13,4; 17,1),  $p < 0,001$  соответственно), по сравнению с фенотипом С СПКЯ (13,1 (12,5;15,1),  $p < 0,001$  и 13,3 (12,5;14,1),

$p < 0,001$  соответственно), между фенотипом D СПКЯ (13,2 (12,5;14,7),  $p < 0,001$  и 12,8 (11,5;14,3),  $p < 0,001$ . Фенотипы А, С, D СПКЯ имели статистически значимые различия по объему правого и левого яичника по сравнению с группой контроля (6,1 (5,5; 7,3),  $p < 0,001$  и 7,8 (5,9; 8,4),  $p < 0,001$  соответственно). Самый высокий показатель КАФ наблюдался у фенотипа А СПКЯ (27(22;35), у фенотипа С СПКЯ (23 (22;28)) и фенотипа D СПКЯ (23,5 (21; 27)) показатели были чуть ниже, однако все перечисленные фенотипы имели статистически значимые различия с группой фенотипа В (13 (12;17),  $p < 0,001$ ) и группой контроля (15 (12;18),  $p < 0,001$ )) (таблица 7).

Таблица 7. УЗ - параметры различных фенотипов СПКЯ

Параметры*	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	<b>15,7</b> <b>(13,1;17,3)</b>	7,1 (6,1;7,9)	<b>13,1</b> <b>(12,5;15,1)</b>	<b>13,2</b> <b>(12,5; 14,7)</b>	6,1 (5,5; 7,3)
	P A-B < 0,001 P A-C =0,140 P A-D=0,081 P A-ГК < 0,001	P B-A < 0,001 P B-C < 0,001 P B-D < 0,001 P B-ГК=0,094	P C-A =0,140 P C-B < 0,001 P C-D =0,846 P C-ГК < 0,001	P D-A =0,081 P D-B < 0,001 P D-C =0,846 P D-ГК < 0,001	P ГК- A < 0,001 P ГК B =0,094 P ГК -C < 0,001 P ГК -D < 0,001
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	<b>14,8</b> <b>(13,4;17,1)</b>	7,4 (5,5;8,1)	<b>13,3</b> <b>(12,5; 14,1)</b>	<b>12,8</b> <b>(11,5; 14,3)</b>	7,8 (5,9; 8,4)
	P A-B < 0,001 P A-C =0,112 P A-D=0,027 P A-ГК < 0,001	P B-A < 0,001 P B-C < 0,001 P B-D < 0,001 P B-ГК=0,730	P C-A =0,112 P C-B < 0,001 P C-D =0,655 P C-ГК < 0,001	P D-A =0,027 P D-B < 0,001 P D-C =0,655 P D-ГК < 0,001	P ГК- A < 0,001 P ГК B =0,730 P ГК -C < 0,001 P ГК -D < 0,001
КАФ	<b>27 (22;35)</b>	13 (12;17)	<b>23 (22;28)</b>	<b>23,5 (21;27)</b>	15 (12;18)
	P A-B < 0,001 P A-C =0,216 P A-D=0,041 P A-ГК < 0,001	P B-A < 0,001 P B-C < 0,001 P B-D < 0,001 P B-ГК=0,904	P C-A =0,216 P C-B < 0,001 P C-D =0,822 P C-ГК < 0,001	P D-A =0,041 P D-B < 0,001 P D-C =0,822 P D-ГК < 0,001	P ГК- A < 0,001 P ГК B =0,904 P ГК -C < 0,001 P ГК -D < 0,001

\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

На втором этапе исследования были проанализированы особенности овариальной стимуляции фенотипов СПКЯ.



Было выявлено, что для женщин с фенотипом А требовалась более длительная стимуляция (11 (8;11)) по сравнению с фенотипами С СПКЯ и D СПКЯ и группой контроля, различия статистически значимы,  $p < 0,05$  (таблица 8). В группе фенотипа D также наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности стимуляции (10 (8;10)), однако различия не были статистически значимы.

Для женщин с фенотипами А СПКЯ и В СПКЯ требовались большие стартовые дозы гонадотропинов - 225 (150;300) и 225 (150;300) соответственно, различия статистически значимы по сравнению с фенотипами С СПКЯ и D СПКЯ и группой контроля, различия статистически значимы,  $p < 0,05$ . Как следствие, у женщин с фенотипами А СПКЯ и В СПКЯ были зафиксированы большие общие дозы гонадотропинов -  $2533,35 \pm 556,1$  и  $2415,91 \pm 623,4$  соответственно, различия статистически значимы по сравнению с фенотипами С СПКЯ и D СПКЯ и группой контроля, различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Таблица 8. Особенности овариальной стимуляции различных фенотипов СПКЯ

Параметры	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
Длительность стимуляции, дни	<b>11 (8;11)</b>	10 (8;10)	8 (8;9)	9 (8;10)	8 (8;9)
	P A-B =0,226 P A-C =0,016 P A-D = 0,072 P A-HOP =0,008	P B-A =0,226 P B-C =0,114 P B-D =0,437 P B-HOP=0,128	P C-A =0,016 P C-B =0,114 P C-D =0,691 P C-HOP =0,807	P D-A =0,072 P D-B =0,437 P D-C =0,691 P D-HOP=0,344	P HOP-A =0,008 P HOP-B =0,128 P HOP-C = 0,807 P GK-D =0,344
Стартовая доза гонадотропинов, МЕ	<b>225 (150;300)</b>	<b>225 (150;300)</b>	150 (150;225)	150 (150;300)	150 (150;225)
	P A-B =0,922 P A-C = 0,006 P A-D = 0,009 P A-GK =0,007	P B-A =0,922 P B-C =0,005 P B-D =0,034 P B-GK=0,010	P C-A =0,006 P C-B =0,005 P C-D =0,837 P C-GK =0,924	P D-A =0,009 P D-B =0,034 P D-C =0,837 P D-GK=0,780	P GK-A =0,007 P GK-B =0,010 P GK-C = 0,924 P GK-D =0,780
Общая доза гонадотропинов, МЕ	<b>2533,35± 556,1</b>	<b>2415,91± 623,4</b>	1775,0 ± 402,9	1870,9 ± 409,3	1888,1 ± 448,6
	P A-B =0,277 P A-C <0,001 P A-D = 0,009 P A-GK =0,011	P B-A =0,277 P B-C <0,001 P B-D <0,001 P B-GK<0,001	P C-A =<0,001 P C-B <0,001 P C-D =0,354 P C-GK =0,313	P D-A =0,009 P D-B <0,001 P D-C =0,354 P D-GK=0,841	P GK-A =0,011 P GK-B <0,001 P GK-C = 0,313 P GK-D =0,841

\* Ме (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Группа фенотипа А СПКЯ характеризовалась наибольшим числом преовуляторных фолликулов в день введения триггера - 22 (17; 24), различия с группами других фенотипов СПКЯ и группой контроля статистически значимы,  $p < 0,05$ . В группах фенотипов С СПКЯ (18 (16; 21)) и D СПКЯ (16 (15;20)) количество ооцитов на день введения триггера овуляции было больше, чем в группе контроля (12 (10;13)),  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно. Не было выявлено значимых различий по исследуемому признаку между группой фенотипа В СПКЯ и группой контроля.

Ожидаемо в группе фенотипа А было зафиксировано наибольшее количество аспирированных фолликулов по сравнению с другими фенотипами группой контроля, различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Тем не менее, именно группа фенотипа А характеризовалась меньшим количеством зрелых ооцитов (7 (6;9), различия статистически значимы только по сравнению с группой фенотипа D СПКЯ) и меньшим количеством полученных бластоцист и еще меньшим количеством бластоцист, пригодных для криоконсервации - 5 (3;7) и 4 (3;7) соответственно, различия статистически значимы с группами других фенотипов СПКЯ и группой контроля,  $p < 0,05$ ).

Для фенотипа D СПКЯ также было отмечено меньшее количество полученных бластоцист 6 (4;8) по сравнению с группой фенотипа В СПКЯ 7 (5;9)),  $p=0,015$ , с группой фенотипа С СПКЯ 8 (6;9),  $p=0,001$ , и группой контроля (8 (8;10)),  $p=0,003$ .

**Таблица 9. Результаты овариальной стимуляции различных фенотипов СПКЯ**

Параметры*	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
Кол-во преовуляторных фолликулов в день введения триггера	<b>22 (17; 24)</b>	14 (12;15)	<b>18 (16; 21)</b>	<b>16 (15;20)</b>	12 (10;13)

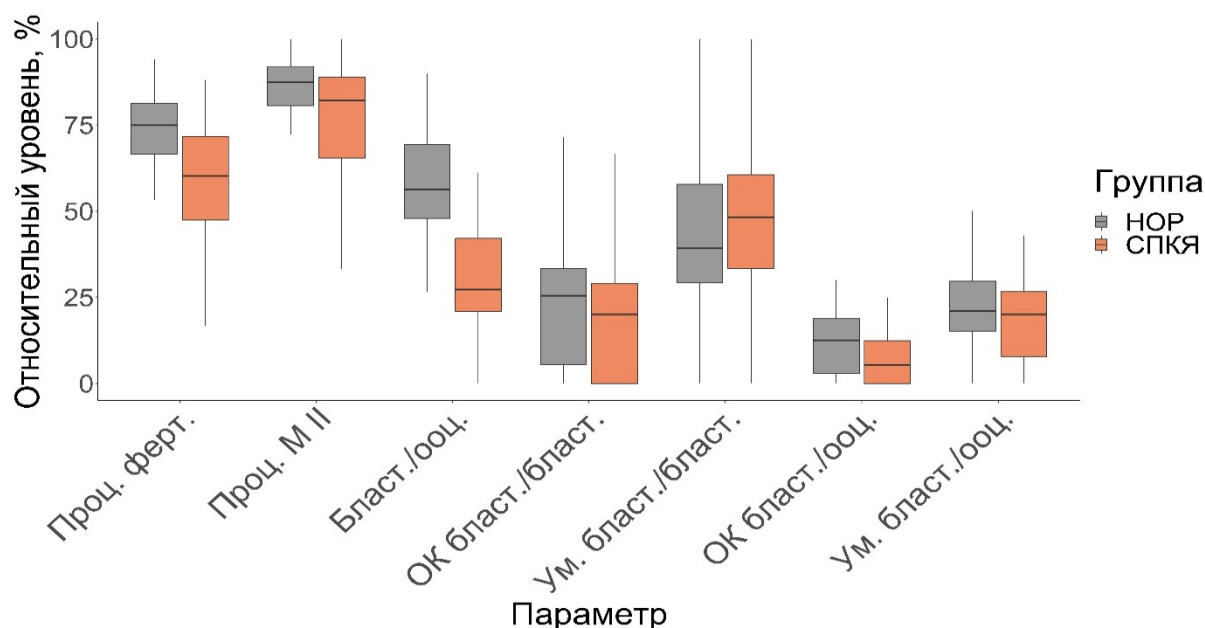
Параметры*	Фенотип А (n=112)	Фенотип В (n=44)	Фенотип С (n=22)	Фенотип D (n=55)	Группа контроля (n=40)
	P A-B <0,001 P A-C = 0,002 P A-D = <0,001 P A-ГК<0,001	P B-A <0,001 P B-C =0,004 P B-D =0,054 P B-ГК=0,075	P C-A =0,002 P C-B =0,004 P C-D =0,123 P C-ГК<0,001	P D-A <0,001 P D-B =0,054 P D-C =0,123 P D-ГК<0,001	P ГК- А <0,001 P ГК В =0,075 P ГК -С <0,001 P ГК -D <0,001
Кол-во аспирированных ооцитов	<b>17 (15; 20)</b>	13 (12;14)	14 (14; 16)	14 (13;17)	10 (10;12)
	P A-B <0,001 P A-C = 0,014 P A-D =0,003 OP A-ГК <0,001	P B-A <0,001 P B-C =0,477 P B-D =0,412 P B-ГК=0,039	P C-A =0,014 P C-B =0,477 P C-D =0,925 P C-ГК=0,012	P D-A =0,003 P D-B =0,412 P D-C =0,925 P D-ГК=0,004	P ГК- А <0,001 P ГК В =0,039 P ГК -С =0,012 P ГК -D =0,004
Кол-во зрелых ооцитов	7 (6;9)	7 (7; 8)	8 (7;9)	8 (7;9)	8 (7;9)
	P A-B =0,907 P A-C = 0,924 P A-D = 0,040 P A-ГК=0,081	P B-A =0,907 P B-C =0,107 P B-D =0,046 P B-ГК=0,086	P C-A =0,924 P C-B =0,107 P C-D =0,861 P C-ГК=0,780	P D-A =0,040 P D-B =0,046 P D-C =0,861 P D-ГК=0,905	P ГК- А =0,081 P ГК В =0,086 P ГК -С =0,780 P ГК -D =0,905
Кол-во бластоцист	<b>5 (3;7)</b>	7 (5;9)	8 (6;9)	<b>6 (4;8)</b>	8 (8;10)
	P A-B <0,001 P A-C <0,001 P A-D = 0,004 P A-ГК <0,001	P B-A <0,001 P B-C =0,107 P B-D =0,015 P B-ГК=0,059	P C-A <0,001 P C-B =0,107 P C-D =0,001 P C-ГК=0,845	P D-A =0,004 P D-B =0,015 P D-C =0,001 P D-ГК=0,003	P ГК- А <0,001 P ГК В =0,059 P ГК -С = 0,845 P ГК -D =0,003
Кол-во бластоцист, пригодных для криоконсервации	<b>4 (3;7)</b>	6 (5; 8)	6 (6,7)	5 (5;8)	6 (4;8)
	P A-B <0,001 P A-C = 0,002 P A-D = 0,004 P A-ГК <0,001	P B-A <0,001 P B-C =0,907 P B-D =0,021 P B-ГК=0,966	P C-A =0,002 P C-B =0,907 P C-D =0,098 P C-ГК=0,942	P D-A =0,004 P D-B =0,021 P D-C =0,098 P D-ГК=0,051	P ГК- А <0,001 P ГК В =0,966 P ГК -С = 0,942 P ГК -D =0,051

\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

### 3.3 Аминокислотный профиль у пациенток с СПКЯ в плазме крови и фолликулярной жидкости

Для группы исследования аминокислотного профиля у пациенток с СПКЯ (n=19) были проанализированы результаты программ овариальной стимуляции и эмбриологический этап в сравнении с женщинами с бесплодием и нормальным овариальным резервом (НОР) (таблица 8, рисунок 6). В группе СПКЯ в сравнении с группой контроля были выявлены статистически значимые различия по проценту фертилизации (62.5 (50; 72.73) и 79.93 (69.38; 89.12) соответственно,  $p=0.0076$ ) и отношению бластоцисты/ооциты (27.27 (20.83; 42.11) и 56.25 (47.9; 69.29) соответственно,  $p = 0.0002$ ). Полученные

результаты подтверждают гипотезу о том, что при СПКЯ страдает качество ооцитов.



**Рисунок 6.** Результаты овариальной стимуляции.

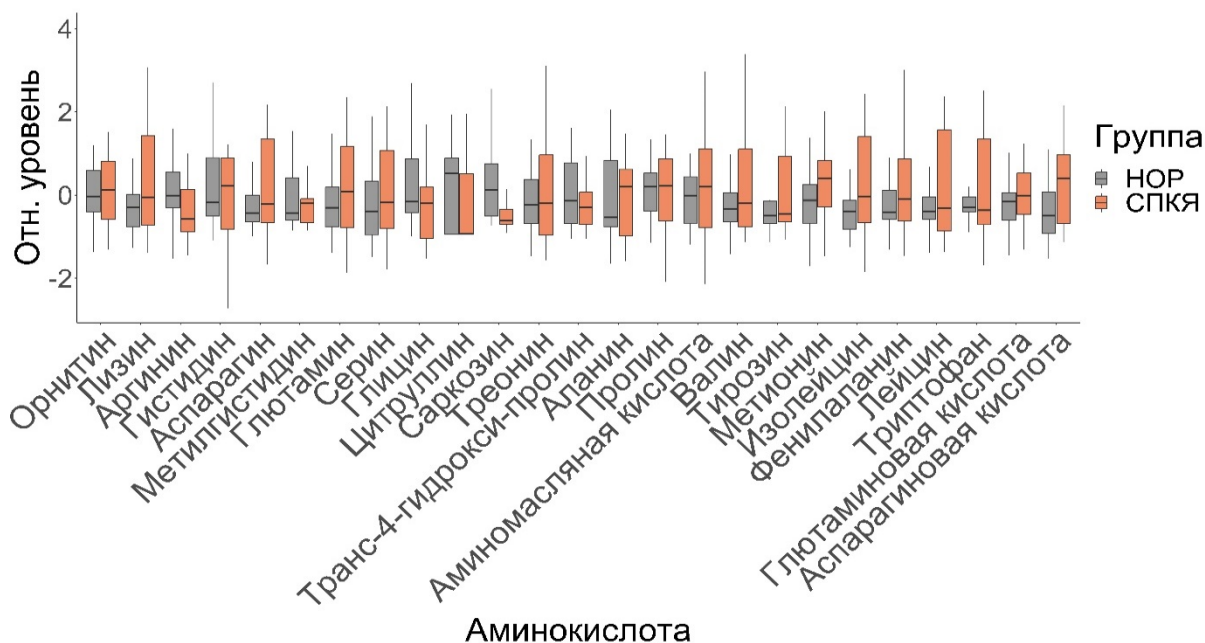
**Таблица 8. Клинические параметры пациенток с бесплодием и СПКЯ / нормальным овариальным резервом в программах овариальной стимуляции**

Параметр	Группа контроля	СПКЯ	p-value*
Проц. ферт.	79.93 (69.38; 89.12)	62.5 (50; 72.73)	0.0076
Проц. М II	87.5 (80.6; 92.06)	82.14 (65.38; 88.89)	0.2484
Бласт./ооц.	56.25 (47.9; 69.29)	27.27 (20.83; 42.11)	0.0002
ОК бласт./бласт.	25.52 (5.56; 33.33)	20 (0; 36.36)	0.4629
Ум. бласт./бласт.	39.19 (29.29; 57.78)	50 (33.33; 62.5)	0.4155
ОК бласт./ооц.	12.5 (2.94; 18.75)	6.67 (0; 14.29)	0.1931
Ум. бласт./ооц.	20.96 (15.26; 29.71)	20 (7.69; 26.67)	0.2781

\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

В плазме у пациенток с СПКЯ было зафиксировано статистически значимое снижение уровней аргинина  $-0.58$  ( $-0.88$ ;  $0.13$ ),  $p = 0.0493$ , саркозина  $-0.61$  ( $-0.71$ ;  $-0.35$ ),  $p = 0.0053$  и повышение уровня аспарагиновой кислоты  $0.39$

(-0.68; 0.97),  $p = 0.0504$  по сравнению с нормальным овариальным резервом (таблица 9, рисунок 7).



**Рисунок 7.** Сравнение аминокислотного профиля плазмы крови

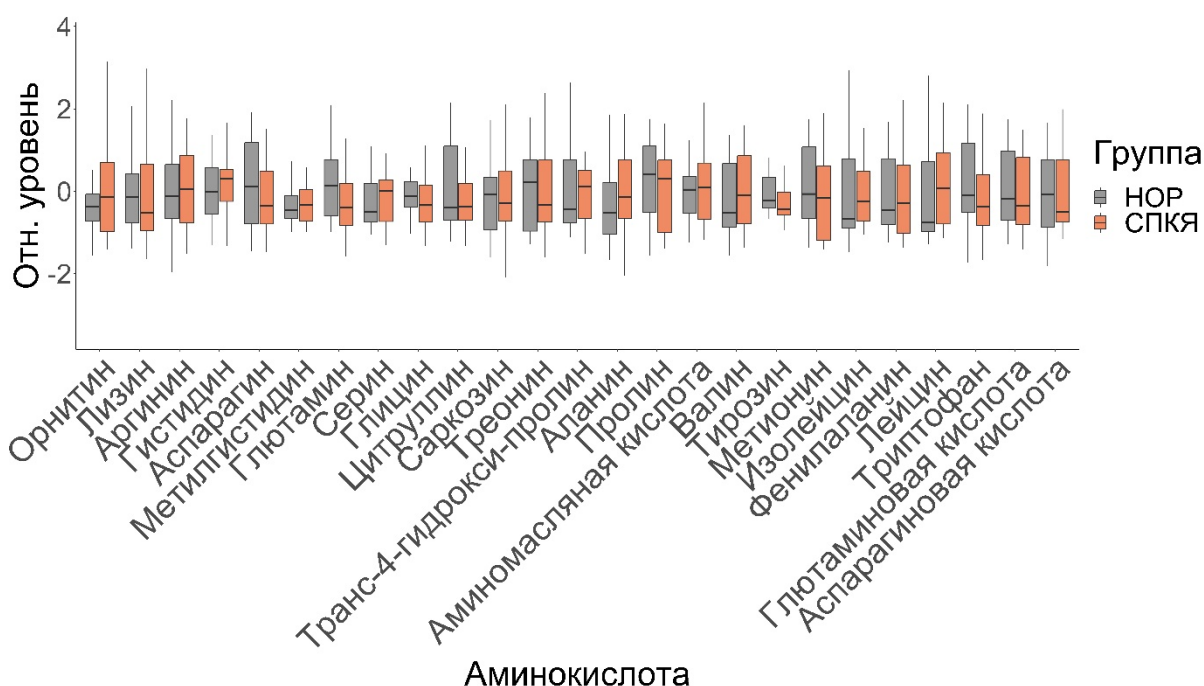
**Таблица 9. Уровни аминокислот в исследованных образцах плазмы крови исследуемых групп**

Аминокислота	Группа контроля	СПКЯ	p-value*
Орнитин	-0.03 (-0.41; 0.59)	0.13 (-0.58; 0.81)	0.8935
Лизин	-0.29 (-0.77; 0.01)	-0.06 (-0.73; 1.42)	0.2944
Аргинин	-0.02 (-0.3; 0.56)	-0.58 (-0.88; 0.13)	0.0493
Гистидин	-0.17 (-0.51; 0.9)	0.23 (-0.82; 0.88)	0.6487
Аспарагин	-0.43 (-0.64; 0)	-0.22 (-0.67; 1.35)	0.2944
Метилгистидин	-0.44 (-0.6; 0.42)	-0.19 (-0.66; 0.09)	0.7554
Глютамин	-0.31 (-0.76; 0.19)	0.09 (-0.79; 1.18)	0.4207
Серин	-0.4 (-0.95; 0.34)	-0.18 (-0.8; 1.08)	0.4525
Глицин	-0.16 (-0.43; 0.87)	-0.2 (-1.05; 0.19)	0.1235
Цитруллин	0.52 (-0.94; 0.89)	-0.94 (-0.94; 0.52)	0.4059
Саркозин	0.13 (-0.51; 0.75)	-0.61 (-0.71; 0.35)	0.0053
Треонин	-0.24 (-0.68; 0.38)	-0.2 (-0.96; 0.97)	0.936
Транс-4-гидрокси-пролин	-0.14 (-0.68; 0.78)	-0.29 (-0.7; 0.07)	0.6295
Аланин	-0.54 (-0.76; 0.83)	0.2 (-0.99; 0.62)	0.5919
Пролин	0.2 (-0.38; 0.53)	0.22 (-0.62; 0.87)	0.7076

Аминокислота	Группа контроля	СПКЯ	p-value*
Аминомасляная кислота	-0.01 (-0.67; 0.44)	0.2 (-0.79; 1.1)	0.7888
Валин	-0.33 (-0.64; 0.06)	-0.2 (-0.76; 1.11)	0.169
Тирозин	-0.49 (-0.68; -0.14)	-0.45 (-0.64; 0.93)	0.2944
Метионин	-0.13 (-0.67; 0.26)	0.39 (-0.28; 0.83)	0.117
Изолейци	-0.4 (-0.82; -0.12)	-0.04 (-0.66; 1.4)	0.1375
Фенилаланин	-0.42 (-0.58; 0.12)	-0.1 (-0.63; 0.87)	0.3902
Лейцин	-0.4 (-0.59; -0.04)	-0.31 (-0.87; 1.57)	0.4688
Триптофан	-0.29 (-0.4; -0.05)	-0.37 (-0.71; 1.35)	0.8935
Глютаминовая кислота	-0.16 (-0.61; 0.06)	-0.02 (-0.46; 0.53)	0.5374
Аспарагиновая кислота	-0.5 (-0.92; 0.07)	0.39 (-0.68; 0.97)	0.0504

\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

В фолликулярной жидкости различий по сравнению с нормальным овариальным резервом зафиксировано не было (таблица 10, рисунок 8)



**Рисунок 8.** Сравнение аминокислотного профиля фолликулярной жидкости у пациенток с СПКЯ и нормальным овариальным резервом в программах ВРТ

Таблица 10. Уровни аминокислот в исследованных образцах фолликулярной жидкости исследуемых групп

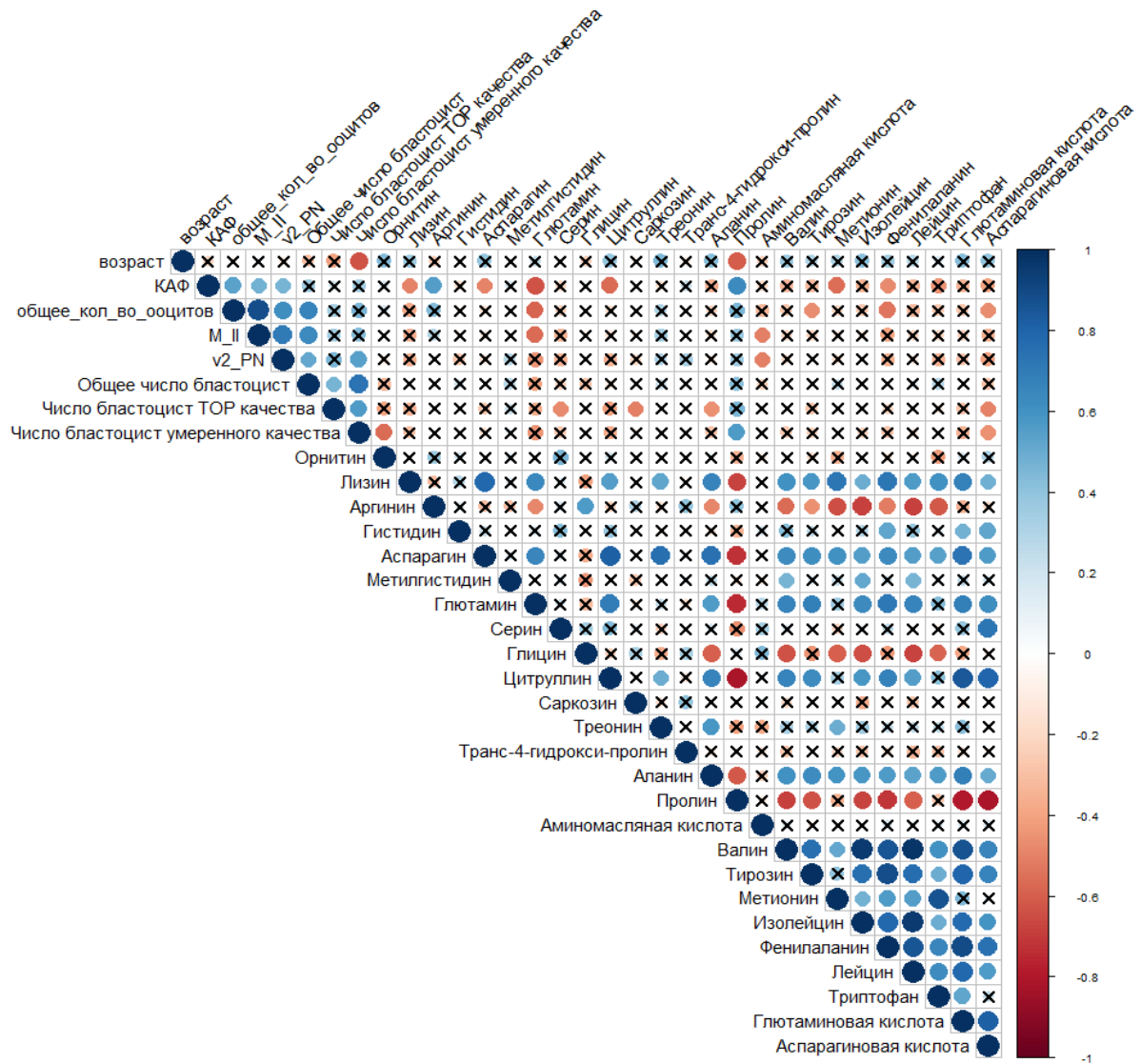
Аминокислота	Группа контроля	СПКЯ	p-value
Орнитин	-0.37 (-0.73; -0.07)	-0.14 (-0.97; 0.7)	0.6632
Лизин	-0.13 (-0.76; 0.43)	-0.52 (-0.95; 0.65)	0.7526
Аргинин	-0.12 (-0.67; 0.65)	0.05 (-0.76; 0.87)	0.8689
Гистидин	-0.02 (-0.55; 0.58)	0.3 (-0.25; 0.53)	0.6415
Аспарагин	0.12 (-0.79; 1.18)	-0.36 (-0.8; 0.48)	0.5378
Метилгистидин	-0.46 (-0.66; -0.1)	-0.34 (-0.73; 0.04)	0.6591
Глютамин	0.13 (-0.6; 0.77)	-0.39 (-0.83; 0.19)	0.0805
Серин	-0.49 (-0.75; 0.19)	0.01 (-0.73; 0.28)	0.4987
Глицин	-0.12 (-0.39; 0.24)	-0.34 (-0.74; 0.14)	0.2844
Цитруллин	-0.39 (-0.7; 1.09)	-0.38 (-0.71; 0.2)	0.518
Саркозин	-0.07 (-0.93; 0.35)	-0.3 (-0.72; 0.5)	0.9402
Треонин	0.22 (-0.97; 0.77)	-0.33 (-0.74; 0.76)	0.8689
Транс-4-гидрокси-пролин	-0.43 (-0.76; 0.77)	0.11 (-0.67; 0.51)	0.7986
Аланин	-0.52 (-1.04; 0.22)	-0.13 (-0.66; 0.76)	0.3427
Пролин	0.41 (-0.52; 1.1)	0.3 (-1; 0.76)	0.5783
Аминомасляная кислота	0.04 (-0.54; 0.37)	0.09 (-0.69; 0.69)	0.7526
Валин	-0.52 (-0.87; 0.68)	-0.09 (-0.78; 0.87)	0.3744
Тирозин	-0.22 (-0.4; 0.34)	-0.43 (-0.57; -0.02)	0.2709
Метионин	-0.07 (-0.66; 1.07)	-0.16 (-1.2; 0.61)	0.7755
Изолейцин	-0.68 (-0.9; 0.79)	-0.25 (-0.72; 0.49)	0.518
Фенилаланин	-0.46 (-0.8; 0.79)	-0.28 (-1.01; 0.62)	0.8453
Лейцин	-0.75 (-0.99; 0.71)	0.07 (-0.8; 0.94)	0.2579
Триптофан	-0.09 (-0.52; 1.16)	-0.38 (-0.83; 0.4)	0.4751
Глютаминовая кислота	-0.18 (-0.71; 0.98)	-0.36 (-0.81; 0.82)	0.6415
Аспарагиновая кислота	-0.08 (-0.88; 0.75)	-0.5 (-0.74; 0.76)	0.6632

\*\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Были рассчитаны корреляционные связи между уровнями аминокислот и параметрами фолликуло-оо-эмбриогенеза.

В фолликулярной жидкости (рисунок 9) наблюдалась выраженная обратная корреляция между количеством антральных фолликулов и концентрацией глутамин (r=-0,64) и умеренная корреляция с количеством ооцитов(r=-0,59) и зрелых ооцитов(r=-0,56), обратная корреляция между количеством зрелых ооцитов и зигот и концентрацией аминобутирановой

кислотой. Была отмечена прямая корреляционная связь между КАФ и концентрацией пролина ( $r=0,63$ ).

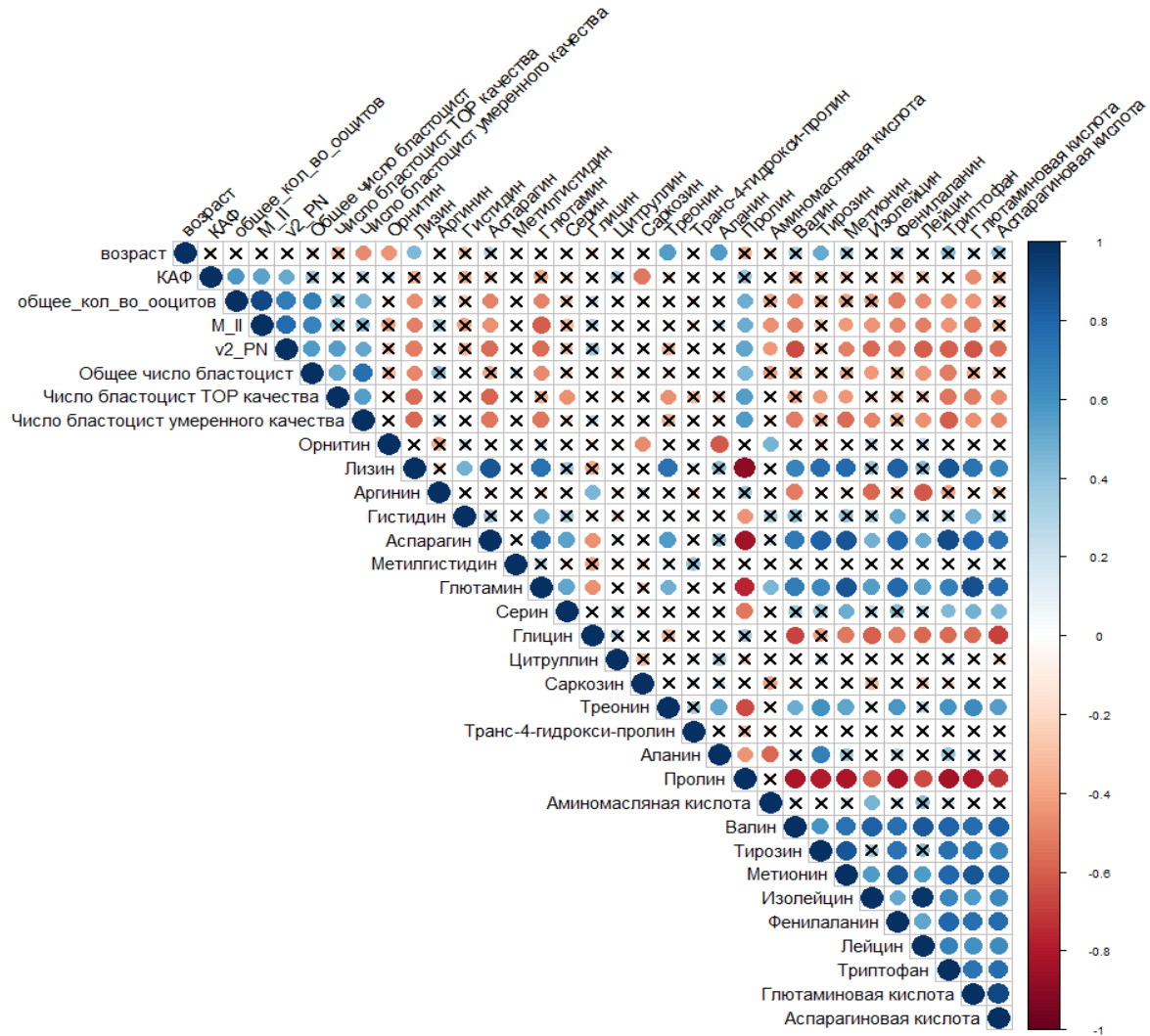


**Рисунок 9.** Корреляции клинических параметров и уровней аминокислот в фолликулярной жидкости в группе СПКЯ

В плазме крови (рисунок 10) были зафиксированы обратные корреляции между КАФ, общим количеством ооцитов, зрелых ооцитов и зигот, общим количеством бластоцист, хорошего и удовлетворительного качества и концентрацией лизина, аспарагиновой кислоты, глутамина, валина, метионина, изолейцина, триптофана, глутаминовой кислоты и аспарагина. Были выявлены обратные корреляции между КАФ ( $-0,29$ ), общим количеством ооцитов ( $-0,32$ ), зрелых ооцитов ( $r=-0,61$ ) и зигот ( $r=-0,57$ ) и концентрацией фенилаланина; и прямая корреляционная связь между КАФ



( $r=0,63$ ), общим количеством ооцитов ( $r=0,45$ ), зрелых ооцитов ( $r=0,37$ ), зигот ( $r=0,35$ ), общим числом бластоцист ( $r=0,41$ ), числом бластоцист хорошего ( $r=0,45$ ) и удовлетворительного качества ( $r=0,57$ ) с концентрацией пролина.



**Рисунок 10.** Корреляции клинических параметров и уровней аминокислот в плазме крови в группе СПКЯ

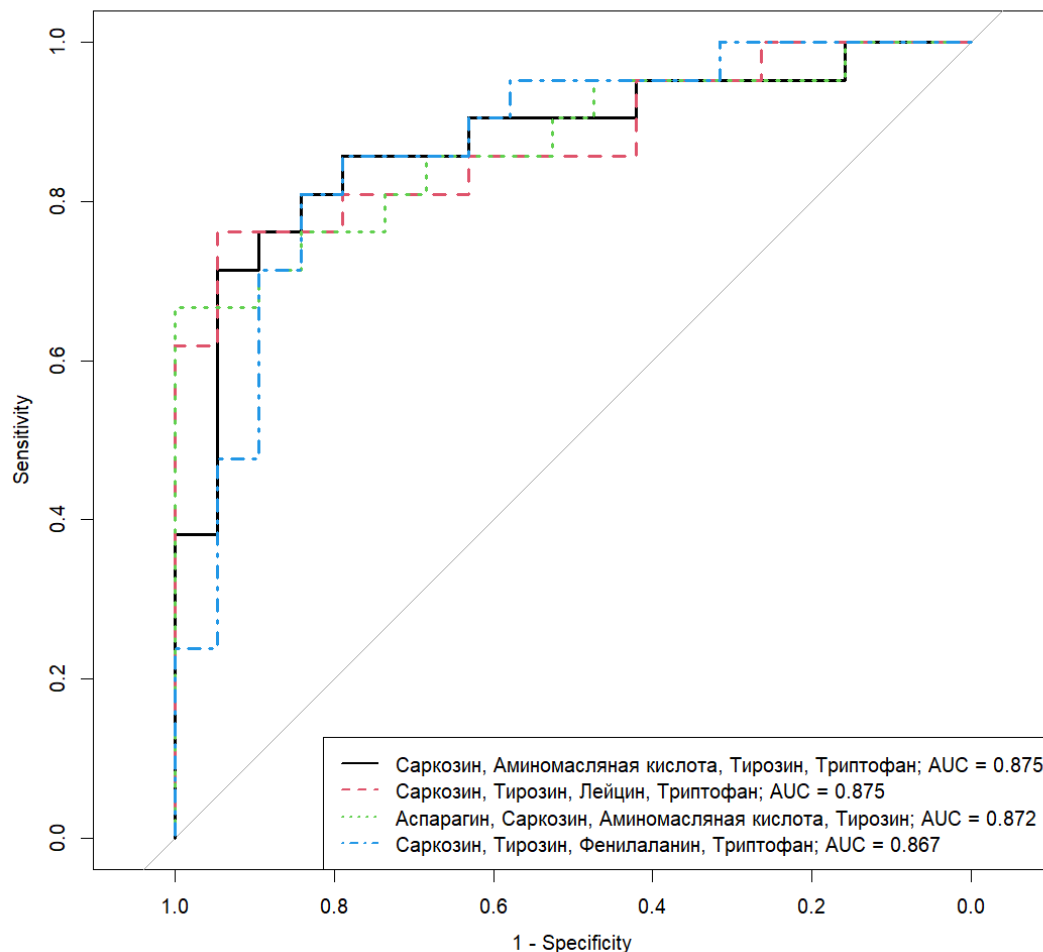
На основании полученных данных были построены прогностические модели. Перебор всех возможных комбинаций методом поэтапного включения и исключения позволил найти оптимальные комбинации, которые характеризовались наибольшей площадью под кривой.

Все модели, построенные с различными комбинациями аминокислот, были статистически значимы и обладали высокой специфичностью (83–100%) и, соответственно, высокой диагностической ценностью.

Были построены модели логистической регрессии по уровням аминокислот в плазме крови, по уровням аминокислот в плазме крови и клиническим параметрам, по уровням аминокислот в фолликулярной жидкости, по уровням аминокислот в фолликулярной жидкости и клиническим параметрам.

Модели логистической регрессии по уровням аминокислот в плазме крови (таблица 11, рисунок 10) имели одинаковую площадь под кривой (AUC = 0,87). Однако модели на основании комбинаций саркозин, тирозин, лейцин, триптофан и аспарагин, саркозин, аминокислотная кислота, тирозин обладали большей специфичностью (1 (0,84; 1) и 1 (0,68; 1)).

### *Модели логистической регрессии и их ROC-анализ*



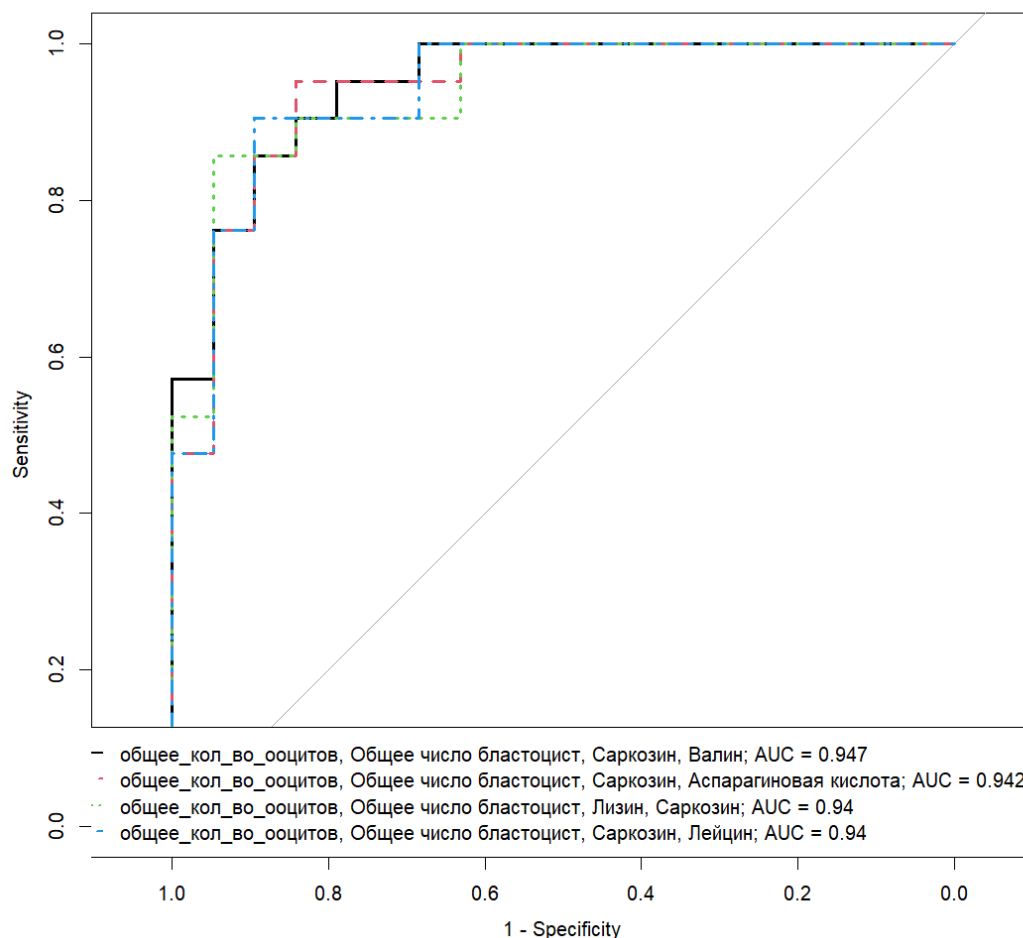
**Рисунок 10.** ROC-кривые, построенные для моделей логистической регрессии по уровням аминокислот в плазме крови

**Таблица 11. Параметры моделей логистической регрессии по уровням аминокислот в плазме крови**

<b>Модель</b>	<b>AUC</b>	<b>Пороговое значение</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>
Саркозин, Аминомасляная кислота, Тирозин, Триптофан	0,87	0,59	0,81 (0,62; 1)	0,95 (0,68; 1)
Саркозин, Тирозин, Лейцин, Триптофан	0,87	0,6	0,76 (0,57; 0,95)	1 (0,84; 1)
Аспарагин, Саркозин, Аминомасляная кислота, Тирозин	0,87	0,66	0,76 (0,52; 0,95)	1 (0,68; 1)
Саркозин, Тирозин, Фенилаланин, Триптофан	0,87	0,58	0,86 (0,67; 1)	0,87 (0,63; 1)

\*\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Модель логистической регрессии по уровням аминокислот в плазме крови и клинических параметров (таблица 12, рисунок 11) – общее количество ооцитов, общее число бластоцист, саркозин, валин - имела наибольшую площадь под кривой (AUC = 0,87).



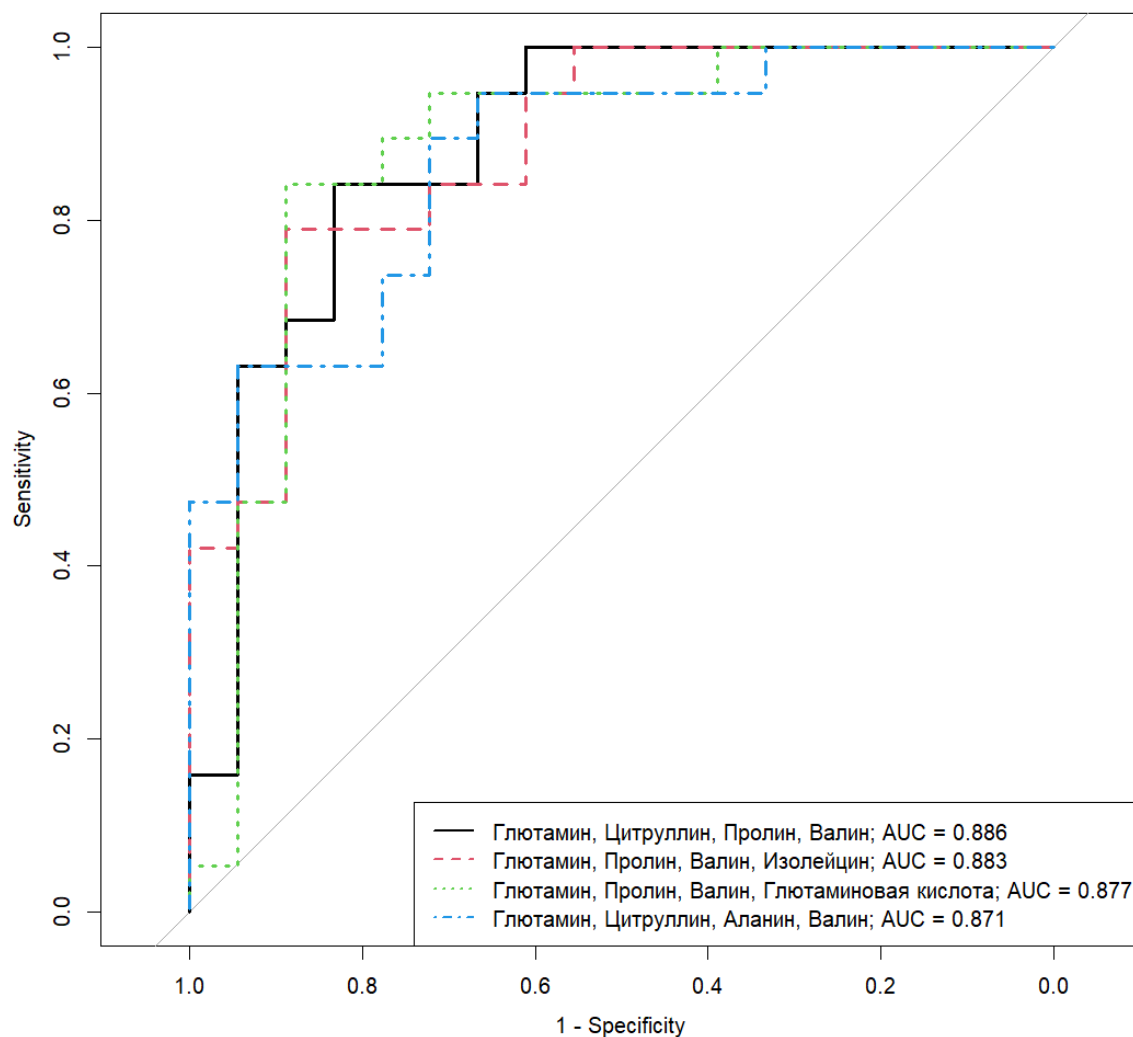
**Рисунок 11.** ROC-кривые, построенные для моделей логистической регрессии по уровням аминокислот в плазме крови и клиническим параметрам

**Таблица 12. Параметры моделей логистической регрессии по уровням аминокислот в плазме крови и клиническим параметрам**

Модель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
общее_кол_во_ооцитов, Общее число бластоцист, Саркозин, Валин	0,95	0,48	0,9 (0,71; 1)	0,89 (0,68; 1)
общее_кол_во_ооцитов, Общее число бластоцист, Саркозин, Аспарагиновая кислота	0,94	0,41	0,95 (0,76; 1)	0,89 (0,74; 1)
общее_кол_во_ооцитов, Общее число бластоцист, Лизин, Саркозин	0,94	0,51	0,9 (0,76; 1)	0,95 (0,74; 1)
общее_кол_во_ооцитов, Общее число бластоцист, Саркозин, Лейцин	0,94	0,5	0,9 (0,76; 1)	0,89 (0,74; 1)

\*\* Ме (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Модель логистической регрессии по уровням аминокислот в фолликулярной жидкости (таблица 13, рисунок 12) на основании комбинации - глутамин, цитруллин, пролин, валин – имела наибольшую площадь под кривой (AUC = 0,89).



**Рисунок 12.** ROC-кривые, построенные для моделей логистической регрессии по уровням аминокислот в фолликулярной жидкости

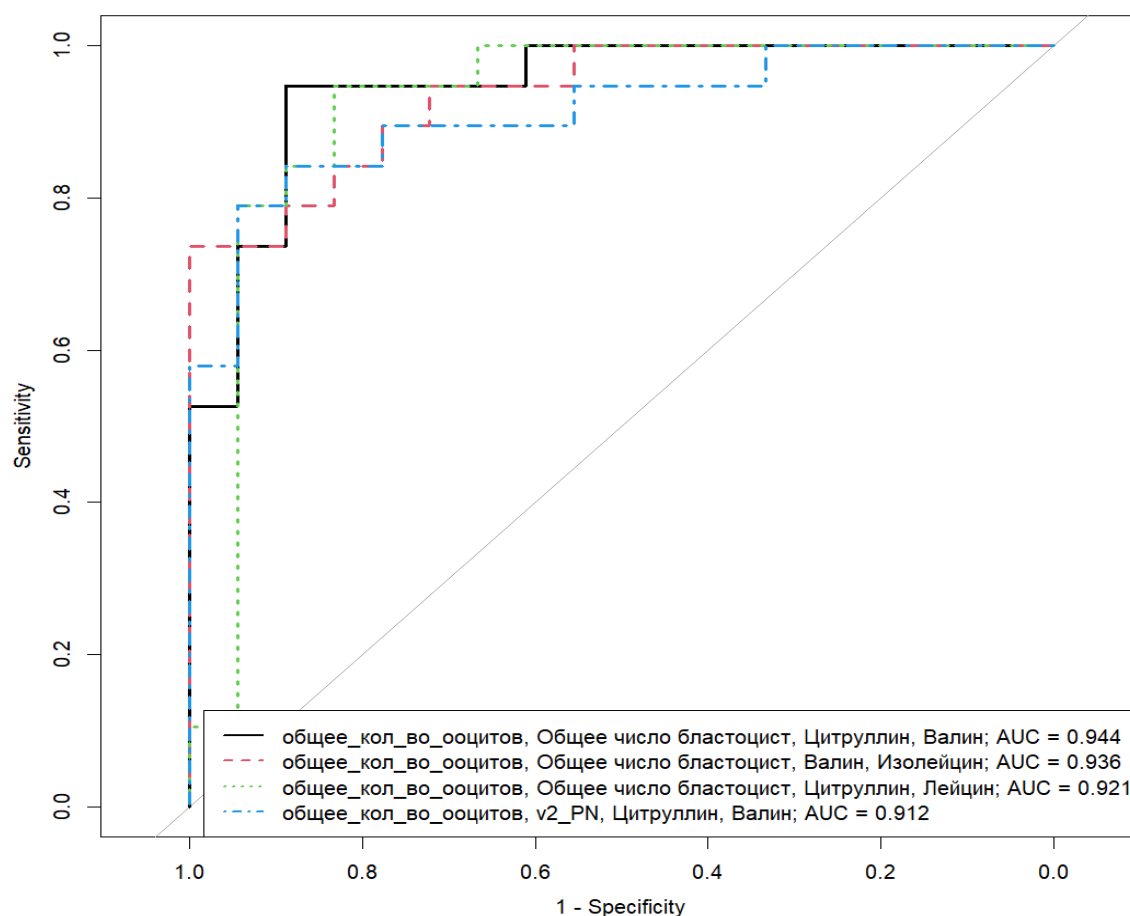
**Таблица 13. Параметры моделей логистической регрессии по уровням аминокислот в фолликулярной жидкости**

Модель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Глутамин, Цитруллин, Пролин, Валин	0.89	0.49	0.89 (0.63; 1)	0.83 (0.61; 1)
Глутамин, Пролин, Валин, Изолейцин	0.88	0.54	0.84 (0.63; 1)	0.89 (0.61; 1)

Модель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Глютамин, Пролин, Валин, Глютаминовая кислота	0.88	0.53	0.89 (0.74; 1)	0.89 (0.67; 1)
Глютамин, Цитруллин, Аланин, Валин	0.87	0.42	0.89 (0.53; 1)	0.83 (0.61; 1)

\*\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Модели логистической регрессии по уровням аминокислот в фолликулярной жидкости и клиническим параметрам (таблица 14, рисунок 13) общее количество ооцитов, общее число бластоцист, цитруллин, валин и общее количество ооцитов, общее число бластоцист, валин, изолейцин имели одинаковую площадь под кривой, первая модель отличалась более высокой чувствительностью (0.95 (0.79; 1)), а вторая – более высокой специфичностью (1 (0.72; 1)).



**Рисунок 13.** ROC-кривые, построенные для моделей логистической регрессии по уровням аминокислот в фолликулярной жидкости и клиническим параметрам

**Таблица 14. Параметры моделей логистической регрессии по уровням аминокислот в фолликулярной жидкости и клиническим параметрам**

Модель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
общее_кол_во_ооцитов, Общее число бластоцист, Цитруллин, Валин	0,94	0,4	0,95 (0,79; 1)	0,89 (0,72; 1)
общее_кол_во_ооцитов, Общее число бластоцист, Валин, Изолейцин	0,94	0,86	0,84 (0,63; 1)	1 (0,72; 1)
общее_кол_во_ооцитов, Общее число бластоцист, Цитруллин, Лейцин	0,92	0,37	0,95 (0,74; 1)	0,92 (0,72; 1)
общее_кол_во_ооцитов, v2_PN, Цитруллин, Валин	0,91	0,64	0,84 (0,63; 1)	0,94 (0,78; 1)

\*\* Me (Q1; Q3), критерий Манна-Уитни

Таким образом, указанные модели и аминокислоты, которые задействованы в их построении, имеют диагностическую ценность для выявления СПКЯ.

### **3.4 Программы ВРТ с ПГТ-а у пациенток с СПКЯ без дифференциации по фенотипам**

Все пациентки были репродуктивного возраста. Хотя пациентки группы с ПГТ-а были несколько старше и имели больший вес, статистически значимых различий между группами не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Группы были репрезентативны по основным клиническим характеристикам.

В группе пациенток с ПГТ-а вторичное бесплодие составило 18/40 (45%). Всего в анамнезе было 25 беременностей, 3/25 (12%) из их числа составили выкидыши, 15/25 (60%) – неразвивающиеся беременности, 6/25 (24%) – роды, 1/25 (4%) – аборт. В группе пациенток без ПГТ-а вторичное бесплодие составило 8/40 (20%). Всего в анамнезе было 10 беременностей, 4/10 (40%) из их числа составили выкидыши, 1/10 (10%) – аборт, 2/10 (20%) – роды, 2/10 (20%) – неразвивающиеся беременности, 1/10 (10%) – внематочные беременности. Среднюю продолжительность менструального

цикла у пациенток обеих групп вычислить не представлялось возможным, поскольку у большей части пациенток отмечалась хроническая ановуляция либо олигоовуляция (менструальный цикл продолжительностью от 28 дней до 6 месяцев) – у 20/40 (50%) женщин в группе с ПГТ-а и 32/40 (80%) женщин в группе без ПГТ-а, и/или имел место длительный прием комбинированных оральных контрацептивов – у 15/40 (35%) женщин в группе с ПГТ-а и 6/40 (15%) женщин без ПГТ-а ( $p=0,04$  двусторонний точный критерий Фишера).

По уровню общего тестостерона гиперандрогения была диагностирована у 25/40 (62,5%) женщин в группе с ПГТ-а и у 17/40 (42,5%) в группе без ПГТ-а ( $p=0,12$  двусторонний точный критерий Фишера).

Таблица 15. Клинические характеристики пациенток с СПКЯ

Параметры	СПКЯ с ПГТ-а n= 40	СПКЯ без ПГТ-а n= 40	p
Возраст, лет	31 (23; 40)	29 (23; 40)	0,32**
Вес, кг	67 (50; 96)	63 (51; 86)	0,19**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,7 (19; 37,5)	22,9 (19,5; 35,7)	0,25**
Менархе, лет	12,9 (1,11)	13,1 (0,95)	0,38#
Длительность бесплодия, лет	4,6 (3,1)	5,3 (3,22)	0,32#
Характеристика бесплодия	22/44 (55%) - первичное бесплодие; 18/40 (45%) - вторичное бесплодие	32/40 (80%) - первичное бесплодие; 8/40 (20%) - вторичное бесплодие	0,03*
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	12,02 (5,37)	11,98 (3,35)	0,95#
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	12,64 (5,51)	12,3 (3,73)	0,74#
КАФ на начало цикла	24,15 (9,12)	24,75 (8,15)	0,76#
АМГ	11,02 (5,04)	10,87 (5,56)	0,98#
T <sub>общ</sub>	2,2 (0,85)	2,03 (0,88)	0,39#

\*двусторонний точный критерий Фишера; \*\*U-критерий Манна-Уитни; #t- критерий Стьюдента.



В группе пациенток с ПГТ-а было зафиксировано статистически значимо большее количество зрелых ооцитов и количество бластоцист ( $p < 0,05$ ).

В группе пациенток с ПГТ-а среднее (Me) количество эмбрионов, подвергнутых биопсии, составило 5 (1; 12), среднее (Me) количество эмбрионов, рекомендованных к переносу, – 3 (1; 7). Всего 195 эмбрионов было отправлено на генетическое тестирование – 111/195 (56,9%) было рекомендовано к переносу, 13/195 (6,7%) составили мозаичные эмбрионы, перед переносом которых необходима консультация генетика. Остальные 71/195 (36,4%) были не рекомендованы к переносу в полость матки, из них у 53/71 (74,6%) были выявлены анеуплоидии: в 18/53 (33,96%) случаев это были трисомии, в 17/53 (32,08%) случаев – моносомии и в 18/53 (33,96%) – другие анеуплоидии. В 1/53 (1,4%) от всех не рекомендованных к переносу эмбрионов была обнаружена делеция хромосомы. Также 4 эмбриона были исключены из генетического тестирования в связи с отсутствием прохождения сигнала.

Таблица 16. **Характеристика овариальной стимуляции у пациенток с СПКЯ**

Параметры	СПКЯ с ПГТ-а n = 40	СПКЯ без ПГТ-а n = 40	p
Длительность стимуляции, дни	9,87 (1,38)	10,05 (1,9)	0,34#
Стартовая доза гонадотропинов, МЕ	203,12 (35,08)	196,56 (37,22)	0,39#
Общая доза гонадотропинов, МЕ	1903,625 (260,38)	1877,5 (269,23)	0,66#
Кол-во преовуляторных фолликулов	22 (11;45)	23 (15;40)	0,76*
Кол-во зрелых ооцитов	18 (9;40)	14 (3;23)	0,01*
Кол-во бластоцист	8 (2;27)	6,8 (1;13)	0,04*
Кол-во бластоцист, пригодных для криоконсервации	6 (1;16)	5 (1;11)	0,17*

Примечание: \*критерий Манна-Уитни; #критерий Стьюдента.

В группе пациенток с ПГТ-а количество наступивших беременностей составило 18/40 (45%), а в группе пациенток без ПГТ-а – 22/40 (55%), различие статистически незначимо (ОР 0,82 (95% ДИ 0,53–1,27);  $p=0,37$ ). Частота наступления беременности в двух исследуемых группах статистически не различалась. Не было выявлено статистически значимых различий в числе неразвивающихся беременностей между двумя группами (был зафиксирован только 1 случай в группе с ПГТ-а (1/40 (2,5%)), а также в числе биохимических беременностей (было зафиксировано 4 случая в группе без ПГТ-а (4/40 (10,0%)). В обеих группах не было зафиксировано ни одной эктопической беременности. Количество выкидышей в группе пациенток с ПГТ-а составило 3/40 (7,5%), в группе пациенток без ПГТ-а – 8/40 (20%) (ОР 0,38 (95% ДИ 0,08–1,31);  $p=0,10$ ).

В группе пациенток с ПГТ-а количество беременностей, завершившихся родами, составило 14/40 (35%), а в группе пациенток без ПГТ-а – 10/40 (25%) (ОР 1,40 (95% ДИ 0,71–2,77);  $p=0,46$ ). При этом доля беременностей, завершившихся родами, от количества наступивших беременностей выше в группе с ПГТ-а – 14/18 (77,8%) по сравнению с группой без ПГТ-а – 10/22 (45,5%) (ОР 1,71 (95% ДИ 1,02–2,88);  $p=0,05$ ) (0,05 двусторонний точный критерий Фишера или 0,04 односторонний точный критерий Фишера).

**Таблица 16. Исходы программ переноса эмбриона без ПГТ-а и после ПГТ-а у пациенток с СПКЯ**

Параметры	Крио- - перенос с ПГТ-а n=40	Крио- - перенос без ПГТ-а n=40	p	Абсолютное снижение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
Частота наступивших беременностей	18/40 (45%)	22/40 (55%)	0,37 *	0,10 (-0,12- 0,30)	0,82 (0,53-1,27)

Параметры	Крио- - перенос с ПГТ-а n=40	Крио- - перенос без ПГТ-а n=40	p	Абсолютное снижение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
Частота эктопических беременностей	0	4/40 (10%)	0,34 #	0,10 (-0,006- 0,230)	-
Частота неразвивающихся беременностей	0	0	1,0	-	-
Частота живорождения на общее кол-во пациенток	14/40 (35,0%)	10/40 (25,0%)	0,46 **	0,10 (-0,12- 0,30)	0,82 (0,53-1,27)
Частота живорождения на общее кол-во наступивших беременностей	14/18 (77,8%)	10/22 (45,5%)	0,05 ** 0,04 ***	- 0,10 (- 0,298- 0,099)	1,40(0,71-2,77)

Примечание: #Z- критерий для долей с поправочным коэффициентом для конечных точек; \*критерий Хи-квадрат; \*\*двусторонний точный критерий Фишера; \*\*\*односторонний точный критерий Фишера.

### **3.5 Исходы программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки без ПГТ-а и после ПГТ-а у пациенток с различными фенотипами СПКЯ**

На третьем этапе работы были проанализированы результаты программ ВРТ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона в полость матки без ПГТ для каждого фенотипа СПКЯ. Была зафиксирована статистически значимая разница по частоте репродуктивных потерь между фенотипом А (19 (31,7%)) и группой контроля (2 (10%)),  $p=0,0185$ . Не было выявлено статистически значимой разницы по остальным исходам между группами.

Таблица 17. Исходы программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона без ПГТ-а у пациенток с СПКЯ

Параметры*	Фенотип А без ПГТ-а (n=60)	Фенотип В без ПГТ-а (n=24)	Фенотип С без ПГТ-а (n=10)	Фенотип D без ПГТ-а (n=27)	Контроль N=20
Частота биохимических беременностей	37 (61,7%)	14 (58,3%)	7 (70%)	17 (62,9%)	12 (60%)
	P A-B =0,779 P A-C = 0,599 P A-D = 0,908 P A-K=0,895	P B-A =0,779 P B-C =0,513 P B-D =0,736 P B-K=0,911	P C-A =0,599 P C-B =0,513 P C-D =0,685 P C-K=0,586	P D-A =0,908 P D-B =0,736 P D-C =0,685 P D -K=0,837	P K - A =0,985 P K- B =0,911 P K -C = 0,378 P K -D =0,837
Частота клинических беременностей	28 (46,7%)	7 (29,2%)	6 (50%)	12 (44,4%)	9 (45%)
Частота эктопических беременностей	P A-B =0,125 P A-C = 0,429 P A-D = 0,874 P A-K=0,897	P B-A =0,125 P B-C =0,097 P B-D =0,257 P B-K=0,280	P C-A =0,429 P C-B =0,097 P C-D =0,398 P C-K=0,438	P D-A =0,874 P D-B =0,257 P D-C =0,398 P D -K=0,438	P K - A =0,897 P K- B =0,280 P K -C = 0,438 P K -D =0,438
Частота репродуктивных потерь 1-го триместра	<b>19 (31,7%)</b>	4 (16,7%)	2 (10%)	6 (22,2%)	2 (10%)
	P A-B =0,125 P A-C = 0,407 P A-D = 0,438 P A-K=0,0185	P B-A =0,125 P B-C =0,822 P B-D =0,617 P B-K=0,516	P C-A =0,407 P C-B =0,822 P C-D =0,882 P C-K=0,490	P D-A =0,438 P D-B =0,617 P D-C =0,882 P D -K=0,247	P K - A =0,0185 P K- B =0,516 P K -C = 0,490 P K -D =0,247
Частота живорождений	9 (15%)	3 (12,5%)	4 (40%)	5 (40%)	7(35%)
	P A-B =0,7660 P A-C = 0,126 P A-D = 0,678 P A-K=0,0892	P B-A =0,760 P B-C =0,113 P B-D =0,552 P B-K=0,0819	P C-A =0,126 P C-B =0,113 P C-D =0,220 P C-K=0,792	P D-A =0,678 P D-B =0,552 P D-C =0,220 P D -K=0,212	P K - A =0,0892 P K- B =0,0819 P K -C = 0,792 P K -D =0,212

\*абс, хи-квадрат

После проведения ПГТ-а группы сравнивались попарно. Была зафиксирована тенденция к повышению частоты живорождений в группе фенотипа А после ПГТ-а, однако разница не была статистически значима (таблица 7). Однако статистически значимо снизилась частота

репродуктивных потерь первого триместра ( $p=0,0229$ , ОР = 2,35 (1,075 – 5,147)).

**Таблица 18. Исходы программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона для фенотипа А СПКЯ без ПГТ-а и после ПГТа**

Параметры*	Фенотип А без ПГТ-а (n=60)	Фенотип А после ПГТ-а (n=52)	p	Абсолютное снижение риска (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
Частота биохимических беременностей	37 (61,7%)	29 (55,8%)	0,526	-5,90 (-23,41; 11,98)	1,106 (0,808-1,513)
Частота клинических беременностей	28 (46,7%)	22 (42,3%)	0,6435	-4,36 (-21,95; 13,73)	1,103 (0,727 -1,674)
Частота эктопических беременностей	0	0		-	-
Частота репродуктивных потерь 1-го триместра	19 (31,7%)	7 (13,4%)	0,0229	-18,21 (-32,49; 2,49)	2,35 (1,075 – 5,147)
Частота Живорождений	9 (15%)	15 (28,8%)	0,0749	-13,85 (-1,45; 28,24)	0,520 (0,248 – 1,088)

\*абс, хи-квадрат

В остальных группах не было зафиксировано статистически значимых различий между группами без ПГТ-а и после ПГТ-а.

У пациенток с фенотипом В отмечена тенденция к снижению частоты репродуктивных потерь первого триместра (с 16,7% до 10%) и увеличению частоты живорождений (с 12,5% до 30%), однако различия статистически не значимы ( $p=0,0836$  и  $p=0,152$  соответственно) (таблица 19).

**Таблица 19. Исходы программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона для фенотипа В СПКЯ без ПГТ-а и после ПГТа**

Параметры*	Фенотип В без ПГТ-а (n=24)	Фенотип В после ПГТ-а (n=20)	p	Абсолютное снижение риска (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
Частота биохимических беременностей	14 (58,3%)	12 (60%)	0,911	1,67 (-25,75; 28,28)	0,972 (0,594-1,590)
Частота клинических беременностей	7 (29,2 %)	8 (40%)	0,460	23,33 (-3,06; 46,90)	0,729 (0,320-1,660)
Частота эктопических беременностей	0	0	-	-	-
Частота репродуктивных потерь 1-го триместра	4 (16,7%)	2 (10%)	0,0836	-6,67 (-27,16 ;15,78)	1,667 (0,3398-8,175)
Частота живорождений	3 (12,5%)	6 (30%)	0,1519	5 (-20,19; 30,47)	0,417 (0,119-1,458)

\*абс, двусторонний точный критерий Фишера

У пациенток с фенотипом С отмечена тенденция к снижению частоты репродуктивных потерь первого триместра (с 10% до 8,3%) и увеличению частоты живорождений (с 40% до 50%), однако различия статистически не значимы ( $p=0,098$  и  $p=0,582$  соответственно) (таблица 20).

**Таблица 20. Исходы программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона для фенотипа С СПКЯ без ПГТ-а и после ПГТа**

Параметры*	Фенотип С без ПГТ-а (n=10)	Фенотип С после ПГТ-а (n=12)	P*	Абсолютное снижение риска (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
Частота биохимических беременностей	7 (70%)	7 (58,3%)	0,675	-11,67 (-44,31; 26,0)	1,20 (0,6409-2,2467)
Частота клинических беременностей	6 (50 %)	7 (58,3%)	0,639	-1,67 (-36,79; 34,73)	1,0286 (0,5127-2,0635)
Частота эктопических беременностей	0	0		-	-
Частота репродуктивных потерь 1-го триместра	2 (10%)	1 (8,3%)	0,980	-11,67 (-43,40; 18,95)	2,40 (0,253-22,74)
Частота живорождений	4 (40%)	6 (50%)	0,5818	-26,67 (-56,97; 13,18)	1,80 (0,698-17,158)

\*абс, двусторонний точный критерий Фишера

У пациенток с фенотипом D отмечена тенденция к снижению частоты репродуктивных потерь первого триместра (с 21,2% до 14,3%) и увеличению частоты живорождений (с 40% до 42,8%), однако различия статистически не значимы ( $p=0,445$  и  $p=0,051$  соответственно) (таблица 21).

**Таблица 21. Исходы программ переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона для фенотипа D СПКЯ без ПГТ-а и после ПГТа**

Параметры*	Фенотип D без ПГТ-а (n=27)	Фенотип D после ПГТ-а (n=28)	p	Абсолютное снижение риска (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
Частота биохимических беременностей	17 (62,9%)	19 (67,8%)	0,7028	4,89 (-19,26; 28,41)	0,928 (0,632-1,364)

Параметры*	Фенотип D без ПГТ-а (n=27)	Фенотип D после ПГТ-а (n=28)	p	Абсолютное снижение риска (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
Частота клинических беременностей	12 (44,4 %)	16 (57,1%)	0,3467	12,70 (-12,98; 36,18)	0,778 (0,458-1,321)
Частота эктопических беременностей	0	0	-	-	-
Частота репродуктивных потерь 1-го триместра	6 (22,2%)	4 (14,3%)	0,4455	-7,94 (-28,36; 12,82)	1,556 (0,492-4,9098)
Частота живорождений	6 (22,2%)	12 (42,8%)	0,0509	24,34 (-0,11; 45,16)	0,4231 (0,1758-1,062)

\*абс, хи-квадрат

### **3.6 Программы ВРТ с ПГТ-а у пациенток с СПКЯ позднего репродуктивного возраста без дифференциации по фенотипам**

В рамках нашей работы была произведена оценка эффективности программ ЭКО/ИКСИ с ПГТ-а у группы пациенток позднего репродуктивного возраста.

При сравнении групп по основным клиническим характеристикам (таблица 22) были зафиксированы статистически значимые различия в показателях массы и индекса массы тела, показателях овариального резерва и андрогенного профиля (общего тестостерона). Признаки гиперандрогении выявлены у 6/33 (18,2%) женщин в группе пациенток с СПКЯ. Среди дополнительных факторов бесплодия отмечено: трубный и маточный факторы были выявлены у 7/33 (21,2%) и 12/33 (36,4%) женщин соответственно, мужской фактор бесплодия (тератозооспермия) был отмечен у 27/33 (81,8%) пациенток.

В группе пациенток с трубно-перитонеальным фактором у женщин с вторичным бесплодием было зафиксировано суммарно 29 беременностей; из них 6/29 (20,7%) родов, 6/29 (20,7%) внематочных беременностей, 2/29 (6,9%) аборт, 12/29 (41,4%) неразвивающихся беременностей, 4/29 (13,8%) выкидыша. В результате программ ВРТ наступило 9/29 (31,03%)



беременностей, из них 3/9 (33,3%) закончились родами, 4/9 (44,4%) составили неразвивающиеся беременности и 2/9 (22,2%) – выкидыши.

В группе пациенток с СПКЯ всего было зафиксировано 14 беременностей; из них 2/14 (14,3%) родов, 1/14 (7,1%) аборт, 8/14 (57,1%) неразвивающихся беременностей, 3/14 (21,4%) выкидышей. 10/14 (71,4,5%) беременностей наступили в результате ЭКО, из них 2/10 (20%) закончились родами, 6/10 (60%) составили неразвивающиеся беременности и 2/10 (25%) – выкидыши. Дриллинг яичников в данной группе был выполнен у 2/33 (6,1%) женщин.

Таблица 22. Клинические параметры пациенток с СПКЯ и ТПФ

Параметры	СПКЯ n= 33	ТПФ n= 30	p
Возраст, лет	40 (39; 40)	40 (39; 40)	0,862*
Рост, см	165 (162;172)	167 (163;172)	0,812*
Вес, кг	75 (65; 89)	68 (59; 85)	0,034*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31 (21,4; 33,8)	25,7 (21,9; 32,5)	0,002*
Менархе, лет	12 (11;14)	13 (12;14)	0,408*
Длительность бесплодия, лет	5 (3;7)	5 (2;9)	0,733*
Характеристика бесплодия	19/33(57,6%) – первичное бесплодие; 14/33 (42,4%) – вторичное бесплодие;	9/30 (30%) – первичное бесплодие; 21/30 (70%) – вторичное бесплодие;	0,0278**
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	10,1 (7,9;14,3)	4,1 (3,3; 5,2)	<0,001*
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	10,3 (8,1; 15,4)	3,6 (2,7;4,9)	<0,001*
КАФ на начало цикла	10 (6;10)	4 (2;5)	<0,001*
АМГ	4,5 (6;17,2)	1,12 (0,5;2)	<0,001*
T <sub>общ</sub>	1,8 (0,9;2,3)	0,5 (0,3;0,9)	<0,001*

Примечание: \*U-критерий Манна-Уитни; \*\*двусторонний точный критерий Фишера;

При сравнении параметров фолликуло-, оо- и эмбриогенеза в обеих группах были зафиксированы статистически значимые различия (таблица 23): в группе СПКЯ наблюдали большее количество антральных фолликулов и получали большее количество зрелых ооцитов, бластоцист и бластоцист, пригодных к криоконсервации, по сравнению с группой пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. После программы ЭКО/ИКСИ в каждой группе было по 1 пациентке, у которой не было ни одной бластоцисты надлежащего качества, в связи с чем биопсия трофэктодермы и витрификация не производились. Указанные пациентки были исключены из исследования на данном этапе.

**Таблица 23. Характеристика циклов овариальной стимуляции у пациенток с СПКЯ и ТПФ**

Параметры*	СПКЯ n = 33	ТПФ n = 30	p
Длительность стимуляции, дни	10 (8;11)	10,05 (1,9)	0,637
Стартовая доза гонадотропинов, МЕ	225 (150;300)	225 (150;275)	0,906
Общая доза гонадотропинов, МЕ	2700 (2200;3300)	2400 (2000; 2750)	0,371
Кол-во преовуляторных фолликулов	10 (6;12)	4 (2;5)	<0,001
Кол-во зрелых ооцитов	8 (6;10)	3 (2;4)	<0,001
Кол-во бластоцист	5 (4;8)	2 (2;3)	<0,001
Кол-во бластоцист, пригодных для криоконсервации	4 (3;6)	2 (2;2)	0,004

Примечание: \*критерий Манна-Уитни

В группе пациенток с СПКЯ суммарно биопсия трофэктодермы была произведена у 119 эмбрионов; из них 45 были рекомендованы к переносу, 6 оказались мозаичными. У 29/68 (42,6%) эмбрионов были обнаружены трисомии, у 27/68 (39,7%) – моносомии и у 6/68 (8,8%) – другие анеуплоидии/сочетанные изменения. 6 эмбрионов были исключены из исследования в связи с отсутствием прохождения сигнала. В данной группе 7 женщин выбыли из исследования на данном этапе, поскольку по результатам ПГТ-А у них не было эмбрионов, рекомендованных к переносу.

В группе пациенток с трубно-перитонеальным фактором суммарно биопсия трофэктодермы была произведена у 75 эмбрионов; из них 32 были рекомендованы к переносу, 5 мозаичные. У 15/38 (39,5%) эмбрионов были обнаружены трисомии, у 12/38 (31,5%) – моносомии, еще у 7/38 (18,4%) эмбрионов – другие анеуплоидии/сочетанные изменения. 4 эмбриона были исключены из исследования в связи с отсутствием прохождения сигнала; 2 пациентки данной группы выбыли из исследования, поскольку по результатам ПГТ-А эмбрионы не были рекомендованы к переносу. В результате в программу переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов вступили 27 женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Не было выявлено статистически значимых различий по частоте эуплоидных эмбрионов, мозаичных эмбрионов, анеуплоидных эмбрионов в исследуемых группах (таблица 24).

Таблица 24. Результаты ПГТ-а у пациенток с СПКЯ и ТПФ

Параметры	СПКЯ (n=30)	ТПФ (n=33)	p
Эуплоидные эмбрионы	45 (37,8%)	32 (42,7%)	0,502*
Мозаичные эмбрионы	6 (5%)	5 (6,7%)	0,896#
Анеуплоидные эмбрионы	68 (57,1%)	38 (50,6%)	0,378*

\*критерий Хи-квадрат #критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса

Таким образом, в программу переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов вступили 25 женщин с СПКЯ. Полученные результаты (таблица 25) не показали статистически значимых различий в эффективности программ ВРТ между двумя исследуемыми группами пациенток, несмотря на более высокие показатели в группе пациенток с СПКЯ на эмбриологическом этапе. В группе с трубно-перитонеальным фактором бесплодия всего было зафиксировано 9/27 (33,3%) беременностей против 8/25 (32%) в группе с СПКЯ ( $p=0,919$ ), различие статистически не значимо (ОР 1,042 (ДИ 0,48; 2,28);  $p=0,919$ ); из которых 5/27 (18,5%) и 4/25 (16%) закончились родами, различие статистически не значимо (ОР 1,157 (ДИ 0,35; 3,83);  $p=0,811$ ); 6/27 (22,2%) и 4/25 (16%) составили выкидыши, различие статистически не значимо (ОР 1,39 (ДИ 0,44; 4,35);  $p=0,569$ ). Была зафиксирована только 1/27 (3,7%) неразвивающаяся беременность в группе пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

**Таблица 25. Исходы программ переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов в полость матки после ПГТ-а и без ПГТ-а**

Параметры	СПКЯ n=25	ТПФ n=27	p	Абс. снижение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
Частота наступивших беременностей	8/25 (32%)	9/27 (33,3%)	0,919 *	0,013	1,042 (0,48;2,28)
Частота биохимических беременностей	0/25	0/27	1,0	-	-
Частота выкидышей	4/25 (16%)	6/27 (22,2%)	0,569 **	0,062	1,39 (0,44;4,35)
Частота эктопических беременностей	0/25	0/27	1,0	-	-
Частота неразвивающихся беременностей	0/25	1/27 (3,7%)	0,806 #	0,037	-
Частота живорождения	4/25 (16%)	5/27 (18,5%)	0,811 **	0,025	1,157 (0,35;3,83)

Примечание: #Z- критерий для долей с поправочным коэффициентом для конечных точек; \*критерий Хи-квадрат; \*\*двусторонний точный критерий Фишера;

#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

СПКЯ по-прежнему остается крайне запутанной и неоднозначной патологией в целом, а пациентки с таким диагнозом сталкиваются с определенными сложностями при лечении, в том числе при лечении бесплодия в программах ВРТ, в частности.

Несмотря на, казалось бы, более высокие показатели овариального резерва, результаты программ ВРТ не всегда оправдывают ожидания, а прогнозирование эффективности данных программ затруднено.

Дифференциация согласно фенотипам СПКЯ позволила взглянуть на проблему под другим ракурсом и сформировать понимание о том, как видоизменяется СПКЯ от фенотипа к фенотипу в проекции клинических проявлений и эффективности лечения бесплодия методами ВРТ.

Результаты исследования Wang и коллег продемонстрировали, что для фенотипов А и D были характерны более высокие показатели осложненной беременности (эктопические беременности, выкидыши, преждевременные роды) по сравнению с другими фенотипами и фенотипы А и D являлись независимыми факторами риска неблагоприятных исходов беременности, что подтверждается также и результатами нашего исследования [95]. Действительно, несмотря на то, что группы фенотипа А демонстрировали наименьшую эффективность по сравнению с другими фенотипами, пациентки с фенотипом D показывали результаты хуже, чем женщины с фенотипом С и даже фенотипом В определенных случаях.

По мнению исследователей, в основе лежит комбинация ановуляции и поликистозной морфологии яичников [96]. В то же время, нарушения цикла у женщин с СПКЯ связывают с резистентностью к инсулину. По результатам работы Yu T и коллег аменорея у женщин с таким диагнозом также является независимым фактором риска неблагоприятных исходов/осложнений беременности [97].

Другие ученые высказывали мнения, что повышенный риск неблагоприятных исходов беременности при СПКЯ обусловлен влиянием

данного синдрома на эндокринную и метаболическую функции, а также аномальным фенотипом эндометрия [30].

Нами уже было подробно рассмотрено мнение, что СПКЯ может оказывать негативное влияние на качество ооцитов [19], а, следовательно, и эмбрионов. Результаты Wang и коллег подтверждают и этот тезис – процент эмбрионов высокого качества в группах фенотипов А и D был ниже, чем в остальных (причем самый высокий наблюдался в контрольной группе) [95]. В данном исследовании, однако, не было подтверждено, что гиперандрогения имеет сильное влияние на исходы беременности, по крайней мере, если этот фактор и играл роль, то гораздо менее значимую, чем ановуляция и поликистозная морфология яичников.

В то же время в исследовании Linna Ma взаимосвязь гиперандрогении, тонкого эндометрия и неблагоприятных исходов беременности после программ ВРТ у пациенток с СПКЯ все же была зафиксирована, однако это было справедливо только для азиатских женщин [98].

По результатам работы Li Luo и коллег были продемонстрированы более высокий процент ранних выкидышей и более низкий процент живорождения у худых пациенток с СПКЯ (без деления на фенотипы) после переноса одного криоконсервированного/размороженного эуплоидного эмбриона в полость матки [99]. Это исследование отличалось от предыдущих, которые также свидетельствовали о худших исходах программ ВРТ у женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами, тем, что исключался такой общепризнанный фактор риска, как ожирение, а также тем, что все эмбрионы подвергались процедуре ПГТ-а. Также заранее были исключены пациентки, у которых могла быть нарушена рецептивность эндометрия. В итоге исследователи предположили, что ведущим фактором риска репродуктивных неудач является нарушенная за счет эндокринных нарушений рецептивность эндометрия у пациенток с СПКЯ. Однако, как уже было сказано, фенотипы заболевания не учитывались.

В еще одном своем исследовании Wang и коллеги также показали, что для фенотипов А и D существуют более высокие риски выкидыша при беременности, наступившей в результате ВРТ [88]. Также в этом исследовании было отмечено, что частота присутствия желтого тела у пациенток с фенотипами А и D была значительно ниже по сравнению с группой контроля (что может быть объяснено различными протоколами подготовки эндометрия). Дело в том, что циклы ЗГТ сами по себе повышают риски выкидыша, поскольку желтое тело в них отсутствует. Также, ИМТ тела в группах фенотипов А и D был выше по сравнению с группой контроля, что также могло влиять на результаты, поскольку ожирение является фактором риска выкидыша [100].

Недавние результаты Fouks и коллег показали, что худые пациентки с СПКЯ имеют статистически значимо более высокие показатели живорождения после программ ВРТ по сравнению с женщинами с СПКЯ и ожирением [101]. Также, частота выкидышей была статистически значимо выше у пациенток с ожирением, даже с учетом сравнительной частоты анеуплоидий после ПГТ-а. Однако, исследователи не проводили разделение пациенток на фенотипы.

По результатам же нашего исследования, у пациенток группы фенотипа А был зафиксирован статистически значимо более высокий ИМТ по сравнению как с другими фенотипами, так и с группой контроля.

Результаты программ ВРТ без ПГТ-а и после ПГТ-а в группах без деления на фенотипы зафиксировали тенденцию на повышение эффективности при проведении тестирования, однако статистически значимой разницы не было выявлено. В то же время картина несколько изменилась, стоило только поделить пациенток на группы с учетом фенотипов заболевания.

Результаты программ ВРТ после ПГТ-а продемонстрировали, что эффективность программ повысилась для пациенток всех фенотипов – тенденция наблюдалась во всех группах. Самые лучшие исходы программ



ВРТ без ПГТ-а были зафиксированы у фенотипа С (овуляторного), а самые худшие у фенотипа А.

Однако статистически значимая разница была зафиксирована только для пациенток с фенотипом А - была значительно снижена частота репродуктивных потерь первого триместра. Полученные результаты подтверждаются другими работами, представленными в мировой литературе, и можно сделать основной вывод о том, что фенотип А СПКЯ является самой сложной, обособленной группой из всех, и пациентки с таким фенотипом имеют высокие шансы столкнуться с трудностями на каждом этапе, за исключением диагностики, начиная от планирования беременности и заканчивая повышенными рисками при уже наступившей беременности.

В связи с вышесказанным, можно уверенно говорить о необходимости персонализированного подхода к пациенткам с СПКЯ. Классификация по фенотипам объединяет в себе четыре состояния, которые, несмотря на схожесть, являются весьма самостоятельными в клиническом проявлении и требуют индивидуального подхода. Фенотип А представляет собой «настоящий» СПКЯ – это самая тяжелая группа больных, которым присущи все классические проблемы, обусловленные этим диагнозом, в то время как фенотип С – напротив, ближе к пациенткам с нормальным овариальным резервом и, ввиду наличия овуляции, демонстрирует лучшие репродуктивные результаты. Фенотип В в клиническом плане ближе к фенотипу А, в то время как фенотип D стоит отдельно и кардинально отличается от классического СПКЯ, начиная от фенотипических данных, заканчивая клиническими проявлениями. Более того, в проекции репродуктивного потенциала, неандрогенный фенотип показывает свою двойственную натуру – с одной стороны, демонстрирует лучшие исходы в программах, с другой стороны – эффективность неоднозначна. Для таких пациенток может быть затруднена диагностика, а значит, диагноз СПКЯ ставится позже, чем нужно.

*Возрастной аспект*

По результатам недавнего исследования Gordon и коллег, для женщин старше 40 лет при наличии менее 4-х 2pn зигот, показан перенос 1-го или более не диагностированных эмбрионов на 3-е или 5-е сутки культивирования. И, несмотря на обсуждаемую целесообразность проведения ПГТ-а эмбрионов у пациенток старшего репродуктивного возраста, об этом можно говорить только при наличии эмбрионов для диагностики [14]. В нашем исследовании мы наблюдали 2 случая выбывания пациенток из исследования в связи с отсутствием эмбрионов надлежащего качества – по одной в каждой из групп.

Несмотря на удовлетворительные параметры овариального резерва (АМГ, КАФ и т.д.) у женщин старшего репродуктивного возраста с СПКЯ по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом, с возрастом снижается вероятность получения эуплоидного эмбриона и частота наступления беременности. Это опять же можно частично объяснить тем, что при СПКЯ качество ооцитов может страдать, несмотря на высокие показатели АМГ [3,4].

Однако, существуют литературные данные, свидетельствующие о том, что эффективность программ ВРТ у пациенток с СПКЯ остается высокой до 38 лет включительно [15]. Также есть данные, что эффективность программ ВРТ у данной категории пациенток в целом медленнее снижается с возрастом [16].

Тем не менее, в нашем исследовании 6/33 (18,2%) пациенток в группе СПКЯ выбыли из-за того, что все эмбрионы, отданные на ПГТ-а, оказались непригодны.

У пациенток из группы старшего репродуктивного возраста использовались более высокие дозы гонадотропинов (по сравнению с пациентками молодого возраста), что объясняется снижением овариального резерва и рисков развития СГЯ и не противоречит данным литературы [15].

Неудачи в программах ВРТ у пациенток с СПКЯ можно объяснить в целом повышенными рисками невынашивания у данной категории пациенток

[17], более высокими рисками хромосомных аномалий [18], а также тем, что результат ПГТ-а не может быть абсолютной гарантией переноса эуплоидной бластоцисты. Также необходимо учитывать маточный фактор, поскольку существуют данные о возможной резистентности эндометрия к прогестерону при СПКЯ [19].

У значительной части женщин с СПКЯ после 35 лет наблюдается нормализация цикла, уменьшение количества фолликулов и снижение АМГ до нормальных показателей. С другой стороны, отмечается снижение андрогенов, которые являются одним из регуляторов фолликулогенеза, что может оказывать негативное влияние на эмбриологический этап.

В то же время, согласно данным литературы, гиперандрогения у пациенток с СПКЯ может оказывать негативное влияние на исходы программ ВРТ, что подтверждается исследованиями. Так, существуют данные о негативном влиянии гиперандрогении на фолликулярный рост, формирование бластоцист и имплантацию [6,15]. Также есть данные о повышении рисков невынашивания беременности у пациенток с СПКЯ и гиперандрогенией при переносе эмбриона в индуцированном цикле, в связи с чем также предпочтительна сегментация цикла [20].

Поэтому с точки зрения гиперандрогении, можно было бы ожидать наоборот улучшение исходов программ ВРТ у пациенток с СПКЯ с увеличением возраста. Но также необходимо учитывать и другие факторы, которые могут влиять на результаты и менять клиническую картину.

Необходимо также помнить, что результаты нашего исследования могут отличаться от классически ожидаемой клинической картины у пациенток с СПКЯ, поскольку основная часть женщин достигают беременности естественным путем, а программы ВРТ – третья линия терапии СПКЯ [2]. Поэтому все женщины, которые принимали участие в данном исследовании, имели показания для проведения программ ВРТ, а значит уже более отягощенный анамнез по сравнению с другими женщинами с СПКЯ, которые

таких показаний не имеют, поэтому возможно сочетанное влияние других факторов бесплодия.

Для пациенток с СПКЯ также характерно увеличение ИМТ, что может негативно влиять на исходы программ ВРТ. Это подтверждается результатами исследований – есть данные об увеличении риска невынашивания беременности после переноса криоконсервированного/размороженного эмбриона у женщин с СПКЯ и ожирением [15,21]. Поэтому даже несмотря на негативное отношение самих пациенток, необходима нормализация веса перед вступлением в программы ВРТ.

#### *Аминокислотный профиль в плазме крови и фолликулярной жидкости*

В настоящем исследовании был впервые определен аминокислотный профиль плазмы крови и фолликулярной жидкости у пациенток с СПКЯ и произведен корреляционный анализ с исходами эмбриологического этапа программ ВРТ.

В настоящее время в мировой литературе исследования на данную тему представлены в крайне ограниченном количестве и не позволяют составить общее впечатление о вовлеченности аминокислот в процессы патогенеза СПКЯ.

Аминокислотный профиль фолликулярной жидкости у пациенток с СПКЯ имеет измененный состав по сравнению с нормальным овариальным резервом, что позволяет предположить, что те аминокислоты (аргинин, саркозин, аспарагиновая кислота), чьи концентрации были статистически значимо выше по сравнению с нормой, могут быть вовлечены в патогенез СПКЯ и могут иметь значение для диагностики СПКЯ.

Одновременно с этим аминокислоты, имеющие корреляции с показателями эмбриологического этапа в программах ВРТ (глутамин, пролин, аминобутирановая, лизин, аспарагиновая кислота, валин, метионин, изолейцин, триптофан, глутаминовая кислота, аспарагин, фенилаланин), тем самым подтверждают вовлеченность в процессы фолликуло-оо-эмбриогенеза. Определение концентраций данных аминокислот может иметь

прогностическое значение в оценке эффективности исходов программ овариальной стимуляции.

Более того, были выделены две аминокислоты – глутамин и пролин, для которых были зафиксированы корреляции (обратная и прямая соответственно) с основными показателями эмбриологического этапа, такими как КАФ, общее количество ооцитов, зрелых ооцитов и зигот, и в фолликулярной жидкости, и в плазме крови, что позволяет выделить их как наиболее значимые.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема бесплодия при СПКЯ остается актуальной и, несмотря на разнообразие методов консервативной терапии и возможности хирургического лечения, лечение методами ВРТ требуется большому количеству пациенток.

Основные трудности лечения, и даже диагностики, бесплодия при СПКЯ заключаются в том, что данный синдром отличается крайней вариабельностью клинических проявлений и объединяет различные фенотипы, которые, несмотря на объединяющие их характеристики, могут проявляться по-разному. В проведенном исследовании фенотип А СПКЯ был определен как наиболее тяжелый в клиническом проявлении, наиболее сложный в лечении и наименее результативный на всех этапах программ ВРТ.

В данной диссертационной работе был подробно рассмотрен вопрос целесообразности проведения ПГТ-а у исследуемой категории больных с точки зрения повышения эффективности программ переноса размороженного эмбриона и в целом программ ВРТ. Полученные результаты позволили выделить группы пациенток, которым можно рекомендовать проведение генетического тестирования с целью улучшения результатов лечения (пациентки с фенотипом А СПКЯ, пациентки позднего репродуктивного возраста с СПКЯ), а также группы, для которых ПГТ-а является необязательным при отсутствии других факторов.

Снижение качества ооцитов у пациенток с СПКЯ представляет собой отдельную проблему репродукции, которая также создает трудности для прогнозирования исходов программ ВРТ и снижает эффективность этих программ. Необходимо понимание патогенетических процессов, опосредованных СПКЯ, которые приводят к ухудшению качества ооцитов для определения потенциальных возможностей влияния на эти процессы и возможности изменения ситуации.

Анализ аминокислотного профиля позволил зафиксировать изменения аминокислотного состава в фолликулярной жидкости у пациенток с СПКЯ по

сравнению с пациентками с нормальным овариальным резервом, а также рассчитать корреляционные связи с результатами овариальной стимуляции. Полученные данные позволили сделать вывод о вовлеченности аминокислот в патогенез СПКЯ и фолликуло-оо-эмбриогенез.

Таким образом, на основании определения аминокислотного профиля и проведения корреляционного анализа с показателями эмбриологического этапа программ ВРТ в плазме крови и фолликулярной жидкости, была представлена прогностическая модель. Также был предложен алгоритм персонафицированного ведения пациенток с СПКЯ в зависимости от фенотипа и возраста для оптимизации и повышения эффективности программ ВРТ.

## ВЫВОДЫ

1. Фенотипы СПКЯ характеризуются широкой вариабельностью клинических и лабораторных характеристик, при этом при с «классическим» фенотипом А СПКЯ, составившем 48,7% всех женщин с СПКЯ, отмечены статистически значимые различия по ИМТ ( $25,37 \pm 4,54$ ), уровню АМГ (13,32 (9,82;16,5)), андростендиона (15,1 (11,5;17,6)) объему яичников (15,7 (13,1;17,3) и 14,8 (13,4;17,1)), КАФ (27 (22;35)) частоте гиперпластических процессов эндометрия в анамнезе (полипы эндометрия в анамнезе - 41 (36,6%), простая железистая гиперплазия в анамнезе - 37 (33%)) по сравнению с другими фенотипами СПКЯ и группой женщин нормального овариального резерва.

2. Пациенткам с фенотипами А и В СПКЯ необходимы более высокие дозы гонадотропинов 225 (150;300) и более длительная стимуляция (11 (8;11)). У пациенток с фенотипом А СПКЯ частота получения зрелых ооцитов, бластоцист и бластоцист хорошего качества статистически значимо ниже по сравнению с фенотипами В, С, D СПКЯ и группой нормального овариального резерва.

3. Модели логистической регрессии по уровням аминокислот в плазме крови на основании комбинаций - саркозин, тирозин, лейцин, триптофан и аспарагин, саркозин, аминomásляная кислота, тирозин, со специфичностью 1 (0,84; 1) и 1 (0,68; 1), (AUC = 0,89) и модель логистической регрессии по уровням аминокислот в фолликулярной жидкости на основании комбинации - глютамин, цитруллин, пролин, валин с чувствительностью 0.89 (0.63; 1), (AUC = 0,89) сопряжены с клинико-лабораторными характеристиками СПКЯ.

4. СПКЯ характеризуется повышением уровня аргинина, саркозина и снижением уровня аспарагиновой кислоты в плазме крови. Концентрации глутамина и пролина коррелируют с результатами эмбриологического этапа программ ВРТ (общим количеством ооцитов, зрелых ооцитов, зигот, общим количеством бластоцист удовлетворительного и хорошего качества) как в фолликулярной жидкости, так и в плазме крови.

5. При переносе криоконсервированных/размороженных эмбрионов после ПГТ-а отмечена тенденция к увеличению частоты наступления беременности и частоты живорождения для всех фенотипов, особенно в группах фенотипов А и D СПКЯ.

Для пациенток с фенотипом А СПКЯ отмечена самая высокая частота репродуктивных потерь первого триместра (31,7%) по сравнению с другими фенотипами и группой нормального овариального резерва. После проведения ПГТ-а у пациенток с фенотипом А СПКЯ частота репродуктивных потерь первого триместра была снижена на 18,3%.

6. Пациентки с СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте характеризуются более высокими показателями овариального резерва по сравнению с пациентками нормального овариального резерва того же возраста (уровень АМГ, объем яичников, КАФ на начало цикла), что способствует получению большего количества зрелых ооцитов и бластоцист, однако частота эуплоидных эмбрионов и частота наступления беременности не различается.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с СПКЯ необходимо проводить углубленное клинико-лабораторное обследование с целью определения фенотипа заболевания, особенно пациенткам с фенотипом А – как наиболее тяжелой форме с выраженными эндокринно-метаболическими нарушениями.

2. Овариальную стимуляцию в программах ВРТ пациенткам с СПКЯ рекомендовано проводить в протоколе с антагонистами ГнРГ, но пациенткам с СПКЯ фенотипами А и В необходимы более высокие дозы гонадотропинов и более длительная стимуляция.

4. Женщинам с фенотипом А СПКЯ целесообразно проводить сегментацию цикла ВРТ с последующим (ПГТ-а) с целью снижения числа репродуктивных потерь первого триместра беременности.

5. Перенос криоконсервированных/размороженных эмбрионов у пациенток с СПКЯ целесообразно проводить на фоне проведения заместительной гормональной терапии эстроген-гестагенами, вследствие наличия у них олиго-ановуляции.

6. Учитывая низкий процент эуплоидных бластоцист у пациенток с СПКЯ позднего репродуктивного возраста, целесообразно проведение ПГТ-а у данной категории больных.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АМГ – антимюллеров гормон

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДГЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат

ДИ – доверительный интервал

IVM – (от англ. In vitro maturation) – созревание в пробирке

ИКСИ - (от англ. – intracytoplasmic sperm injection, ICSI)

интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит

ИМТ – индекс массы тела

КАФ- количество антральных фолликулов

ЛГ- лютеинизирующий гормон

м.ц. – менструальный цикл

ПГТ-а – преимплантационное генетическое тестирование

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – перенос эмбриона

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

Т – тестостерон Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Е2 – эстрадиол

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta – analysis / T. Ding, P. J. Hardiman, I. Petersen [ et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 56, N 8. – P.96351-96358.
2. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review / R. J Deswal, V. Narwal,A. Dang [ et al.] // *Human Reproduction Sci*. – 2020. – Vol.13N 4. – P. 261-271.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Fertility Sterility*. – 2004. – Vol.81, N 1.- P.19–25.
4. Toosy, S. Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach / S. Toosy, R. Sodi, J. M. Pappachan // *J Diabetes Metabolic Disorders*. – 2018. – Vol. 17, N 2. – P.277–285.
5. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline/ R. S. Legro, S. A. Arslanian, D. A. Ehrmann [et al.] // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*. – 2013. – Vol. 98, N 12. - P. 4565–4569.
6. Anagnostis, P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences / P. Anagnostis, B.Tarlatzis, R. Kauffman // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2018. – N 86. – P. 33–43.
7. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria/ W. A. March, VM. Moore, KJ. Willson [ et al.] // *Human Reproduction*. – 2010.-Vol. 25, N 2. – P.544-551.

8. Johnson, T., Kaplan L, Ouyang P, Rizza P. National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. NIH Eb MW Reports. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2012. - N1. – P.1–14.
9. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome / D. Lizneva, L. Suturina, W. Walker [ et al.] // Fertility Sterility. – 2016. – Vol. 106, N 1. – P. 6-15
10. Comparison of Cumulative Live Birth Rate Between Aged PCOS Women and Controls in IVF/ICSI Cycles / Z. Mai, M. Liu, P. Pan [ et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2021. – N 12. – P. 724333.
11. Snider, A. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality / A. Snider, J. Wood // Reproduction. – 2019. – Vol.158, N 3. – P.79 – 90.
12. Современные методы лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников// Н.Д. Михайлова. Н. Г. Мишиева, А. О. Кириллова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. - N 7. – С.37-44.
13. Stress, Depression, Sexual Function, and Alexithymia in Infertile Females with and without Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study | Z. Basirat. M., Faramarzi, S. Esmaelzadeh [ et al.] // Int. J Fertility Sterility. – 2019. – Vol.13, N 3. – P.203-208.
14. Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: Expert consensus resolutions / A. Aversa, S. La Vignera, R. Rago [et al.] // Front Endocrinology. – 2020. – N 11. – P. 516.
15. Rocha, AL, Oliveira FR, Azevedo RC. [et al.] Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. F1000Res. 2019;8 :1000 Faculty Rev-565. Published 2019 Apr 26. doi:10.12688/f1000research.15318.1

16. The Emerging Role of Chronic Low-Grade Inflammation in the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome / S. Shorakae, H. Teede, B. de Courten [et al.] // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2015. – Vol.33, N 4. – P. 257-269.
17. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS) / Y. Li, C. Chen, Y. Ma [et al.] // *Life Sci.* – 2019. – N 228. – P.167-175.
18. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS) / S. Siddiqui, S. Mateen, R. Ahmad [ et al.] // *J Assist Reproduction Genetic*. – 2022. – Vol.39, N 11. – P. 2439-2473.
19. Metabolic profiles characterizing different phenotypes of polycystic ovary syndrome: plasma metabolomics analysis / Y. Zhao, L. Fu, R. Li [ et al.] // *BMC Med* -. 2012. – Vol. 30, N 10. – P.153.
20. Vitale, SG, Fulghesu AM, Mikuš M, [et al.] The Translational Role of miRNA in Polycystic Ovary Syndrome: From Bench to Bedside-A Systematic Literature Review. *Biomedicines*. – 2022. – Vol.10, N 8. – P.1816.
21. Kelley, AS. A Narrative Review of Placental Contribution to Adverse Pregnancy Outcomes in Women Weith Polycystic Ovary Syndrome / AS. Kelley, YR. Smith, V. Padmanabhan // *J Clinical Endocrinology Metabolism*. – 2019. – Vol. 104, N 11. – P. 5299-5315.
22. Teede, H. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan / H. Teede, A. Deeks, L. Moran // *BMC Med*.- 2010. – N 8. – P.41.

23. Harada, M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research // M. Harada // *Reproduction Medicine Biology*. – 2022. – Vol. 21, N 1 - e12487.
24. Escobar-Morreale, HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment // HF. Escobar-Morreale // *Nat Rev Endocrinology*. - 2018. – Vol.14, N 5. – P. 270-284.
25. Клинические особенности фенотипов синдрома поликистозных яичников у женщин с нормогонадотропной ановуляцией в репродуктивном возрасте / Е. И. Абашова, М. А. Шалина, Е. В. Мишарина [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2019. — Т. 68., N 3. - С. 7–14.
26. Kar, S. Anthropometric, clinical, and metabolic comparisons of the four Rotterdam PCOS phenotypes: A prospective study of PCOS women / S. J. Kar // *Human Reproduction Sci*. -2013. – Vpl.6, N 3. – P.194-200.
27. Guastella, E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes / E. Guastella, RA. Longo, T. Carmina // *Fertility Sterility*. – 2010. –Vol.94, N 6. – P. 2197-2201.
28. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study / D. Panidis, K. Tziomalos, G. Misichronis [et al.] // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 27, N 2. – P.541-549.
29. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone / F. Ramezani, M. Ashrafi, M. Hemat [ et al.] // *Reproduction Biomed Online*. – 2016. – Vol.32, N 5. – P.503-512.

30. Ovarian response to controlled ovarian stimulation in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes / V. Cela, MER. Obino, Y. Alberga [et al.] // *Gynecology Endocrinology*. – 2018. – Vol. 34, N 6. – P.518-523.
31. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS / S. Sahmay, B. Aydogan Mathyk, N. Sofiyeva [ et al.] // *European J Obstetrics Gynecology Reproduction Biology*. – 2018. – N 224. – P. 159-164.
32. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria / AS. Jamil, SK. Alalaf, NG. Al-Tawil [ et al.] // *T. Arch Gynecology Obstetrics*. – 2016. –Vol.293, N 2. – P.447-456.
33. Suspected ontogeny of a recently described hypo-androgenic PCOS-like phenotype with advancing age / N. Gleicher, VA. Kushnir, SK. Darmon [et al.] // *Endocrine*. – 2018. – Vol.59, N 3. – P.661-676.
34. Changes in individual polycystic ovary syndrome phenotypical characteristics over time: a long-term follow-up study / J. van Keizerswaard, ALP Dietz de Loos, YV. Louwers [ et al.] // *Fertility Sterility*. -2022. – Vol.117, N 5. – P.:1059-1066.
35. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis / M. Dapas, FTJ. Lin, GN. Nadkarni [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2020. – Vol.17, N 6. -e1003132.
36. A Review of Second- and Third-line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome / MF. Costell, RM. Garad, R. Hart [et al] // *Med Sci*. – 2019. – Vol.7, N 7. – P.:75.
37. Назаренко, Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия / Т. А. Назаренко. - М.: МЕД пресс-Информ, 2005. -208 С.

38. Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings / W. Shelly, M. W. Draper, V. Krishnan [ et al.] // *Obstetrics Gynecology Survei.* – 2008. –Vol. 63, N 3. – P.163-181.
39. Al-Omari, W.R. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome /W.R. Al-Omari, W. R. Sulaiman, N. Al-Hadithi // *International J Gynecology Obstetrics.* -2004. – Vol.85, N 3. – P.289-291.
40. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation / V. Atay, C. Cam, M. Muhcu [ et al.] // *J International Medicine Res.* – 2006. – Vol.34, N 1. – P.73-76.
41. Letrozole (CGS 20267). A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer/ A. Lipton, L. M. Demers. H. A., Harvey [et al.] // *Cancer.* – Vol.75, N 8. – P. 2132-2138.
42. Absolute bioavailability of letrozole in healthy post-menopausal women. / A. Sioufi, N. Gauducheau, V. Pineau [et al.] // *Biopharm Drug Dispos.* – 1997. - N18. – P.779–789.
43. Young, S.L. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women / S. L. Young, M. S. Opsahl, M. A. Fritz // *Fertility Sterility.* – 1999. – Vol.71, N 4. – P.639–644.
44. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome/ S. A. Amer, J. Smith, A. Mahran [ et al.] // *Human Reproduction.* – 2017. – Vol.32, N 8. – P.1631-1638.
45. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome / R.B. Mejia, K. M. Summers, J. D. Kresowik [ et al.] // *Fertility Sterility.* – 2019. – Vol.111, N 3. – P.571-578.



46. Sam, S. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome / S. Sam, D.A. Ehrmann // *Diabetologia*. – 2017. – Vol.60, N 9. – P.1656-1661.
47. McCartney, C.R. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. / C.R. McCartney, J. C. Marshall // *N Engl J Medicine*. – 2016. – Vol. 375, N 1. – P.54-64.
48. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS / G. Morgante, M. G. Massaro, A. Di Sabatino [ et al.] // *Gynecology Endocrinology*. – 2018. – Vol.34, N 1. – P. 4-9.
49. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility / L.C. Morley, T. Tang, E. Yasmin [ et.al.] // *Balen A.H. Cochrane Database Syst Rev*. – 2017.- N 11: CD003053.
50. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline // *Fertility Sterility*. – 2017. - Vol.108, N 3. – P. 426–441.
51. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome / A. Sharpe, L. C. Morley, T. Tang [ et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol.12, N 12. -CD013505
52. Garg, D. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS / D. Garg, R. Tal // *International J Endocrinology*. – 2016. – N 1. – P.1979654.
53. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial /F. Caprio, M. D. D' Eufemia, K. Trotta [et al.] // *Journal of ovarian research*. – 2015. – Vol. 37, N 8.

54. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction / T. Papaleo, V. Unfer, J. P. Baillargeon [et al.] // *Gynecology Endocrinology*. -2007. – Vol.23, N 12.- P.700-703.
55. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome / M. Minozzi, D. Costantino, C. Guaraldi [ et al.] // *Gynecology Endocrinology*. -2011. – Vol.27, N 11. – P. 920-924.
56. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial / L. Ciotta, M. Stracquadanio, I. Pagano [ et al.] // *European Rev Med Pharmacology Sci*. – 2011. – Vol.15, N 5. – P.509-514.
57. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial / A. Agrawal, R. Mahey, G. Kachhawa [ et al.] // *Gynecology Endocrinology*. -2019. – Vol.35, N 6. – P.511-514.
58. Polycystic ovary syndrome / A. H. Balen, G. S. Conway, G. Kaltsas [ et a l.] // *InnovAiT*. -2016. – Vol..9, N 3. – P.144-150.
59. Назаренко, Т.А. Клинические рекомендации. Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия» / Т. А. Назаренко, И. Е. Корнеева, Н. Г. Мишиева. - М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2018.
60. Gonadotrophins Versus Clomifene Citrate with or without Intrauterine Insemination in Women with Normogonadotropic Anovulation and Clomifene Failure (M-OVIN): A Randomized, Two-by-Two Factorial Trial / N. S. Weiss, M. J. Nahuis, E. Bordewijk [et al.] // *Obstetrics Gynecology– Survei*. – 2018. – Vol. 10122, N 391. – P. 283–284.

61. Abu Hashim, H. Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H. Abu Hashim, O. Foda, E. Ghayaty // *Acta Obstetrics Gynecology Scand.* – 2015. – Vol. 94, N 9. – P. 921–930.
62. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome / E. M. Bordewijk, M. Nahuis, M. F. Costello [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 1, N 1. – P. CD009090.
63. Kalem, M.N. Effect of metformin and oral contraceptives on polycystic ovary syndrome and IVF cycles / M. N. Kalem, Z. Kalem, T. J. Gurgan // *J Endocrinology Invest.* – 2017. – Vol. 40, N 7. – P. 745–752.
64. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. / E. Debras, H. Fernandez, M-E. Neveu [ et al.] // *European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive biology: X.* – 2019. - Vol. 4, 100093.
65. Мартазанова, Б.А. Замена триггера овуляции как метод профилактики развития синдрома гиперстимуляции яичников / Б. А. Мартазанова, Н. Г. Мишиева, А. Н. Абубакиров // *Акушерство и гинекология.* – 2014. – N 4. – С. 15-18.
66. Оптимизация программ экстракорпорального оплодотворения путем замены триггера овуляции / Б. А. Мартазанова, Н. Г. Мишиева, Л. А. Левков [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – N 10. – С.73-80.

67. HCG trigger versus GnRH agonist trigger in PCOS patients undergoing IVF cycles: frozen embryo transfer outcomes / K. Deepika, R. Suvarna, M. Sumi [et al.] // *JBRA Assist Reproduction*. - 2021. – Vol.25, N 1. – P.48-58.
68. Дозревание ооцитов in vitro. / Н. Д. Михайлова, Н. Г. Мишиева, А. О. Кириллова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. - N 11. – P. 64-70.
69. The effectiveness and safety of in vitro maturation of oocytes versus in vitro fertilization in women with a high antral follicle count / V. N. A. Ho, S. C. Braam, T. D. Pham [ et al.] // *Human Reproduction*. -2019. – Vol. 34, N 6.- P. 1055-1064.
70. In vitro maturation in women with vs. without polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis / C. Siristatidis, T. N. Sergentanis, P. Vogiatzi [ et al.] // *PLoS One*. – 2015.- Vol.10, N 8.- e0134696.
71. Comparison of in vitro maturation applied in PCOS and non-PCOS patients undergo stimulated and unstimulated protocols / P. Wang, J. Zhao, C. Jin [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2014. – Vol. 49, N 12. – P. 903-908.
72. Yang, Z.Y. Development of in vitro maturation techniques for clinical applications / Z. Y. Yang, R. C. Chian // *Fertility Sterility*. – 2017. – Vol. 108, N 4. – P. 577-584.
73. An improved IVM method for cumulus-oocyte complexes from small follicles in polycystic ovary syndrome patients enhances oocyte competence and embryo yield / F. Sánchez, F. Lolicato, S. Romero [et al.] // *Human Reproduction*. – 2017. – Vol.32, N10.- P. 2056-2068.

74. Biphasic in vitro maturation (CAPA-IVM) specifically improves the developmental capacity of oocytes from small antral follicles / F. Sanchez, A. H. Le, V.N.A. Ho [et al.] // J. Assist. Reproduction. Genetic. – 2019. – Vol. 36, N 10. – P. 2135-2144.
75. In-vitro maturation of oocytes versus conventional IVF in women with infertility and a high antral follicle count: a randomized non-inferiority controlled trial / L. N. Vuong, V. N.A. Ho, T.M. Ho [ et al.] // Human Reproduction. – 2020. –Vol. 35, N 11. – P. 2537-2547.
76. Effects of PGT-A on Pregnancy Outcomes for Young Women Having One Previous Miscarriage with Genetically Abnormal Products of Conception. / T. Zhou, Y. Zhu, J. Zhang [ et al.] // Reproduction Sci. – 2021. – Vol.28, N11. –P. 3265-3271.
77. Qiao, J. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence / J. Qiao, HL. Feng // Human Reproduction Update. – 2011.- Vol.17, N 1. – P. 17-33.
78. Unaltered timing of embryo development in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a time-lapse study / L. Sundvall, K. Kirkegaard, HJ. Ingerslev [ et al.] // J Assist Reproduction Genetic. – 2015. – Vol.32, N 7. – P.1031-1042.
79. Metabolism and karyotype analysis of oocytes from patients with polycystic ovary syndrome/ SE. Harris, D. Maruthini, T. Tang [ et al.] // Human Reproduction. – 2010. - Vol.25, N 9. – P.2305-2315.

80. Homburg, R. Pregnancy complications in PCOS / R. Homburg // *Best Practice Res Clinical Endocrinology Metabolism*. – 2006. – Vol.20, N 2. – P.281-292.
81. Higher chromosomal aberration rate in miscarried conceptus from polycystic ovary syndrome women undergoing assisted reproductive treatment / Y. Li, L. Wang, J. Xu [ et al.] // *Fertility Sterility*. – 2019. – Vol. 111, N 5. – P.936-943.e2.
82. Pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome who conceived after single thawed blastocyst transfer: a propensity score-matched study/ HY. Jie, X. Zhou, MP. Zhao [ et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. - Sep 20; Vol.22, N 1.- P.718.
83. Is a GnRH antagonist protocol better in PCOS patients? A meta-analysis of RCTs / H. Lin, Y. Li L. Li [ et al.] // *PLoS One*. – 2014. - Mar 18;9, N 3. -e91796.
84. Thakre, N. A review of IVF in PCOS patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome / N. Thakre, R. Homburg // *Expert Rev Endocrinology Metabolism*. – 2019. – Vol.14, N 5. – P.315-319.
85. Ovarian response to controlled ovarian stimulation in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes / V. Cela, MER. Obino, Y. Alberga [ et al.] // *Gynecology Endocrinology*. – 2018. – Vol.34, N 6. – P.518-523.
86. Association of antimüllerian hormone with polycystic ovarian syndrome phenotypes and pregnancy outcomes of in vitro fertilization cycles with fresh embryo transfer/ S. Liu, L. Hong, M. Mo [ et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. - Mar 2;22, N 1. – P.171.

87. Association of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes With Adverse Pregnancy Outcomes After In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection / Q. Wang, H. Wang, P. Li [ et al.] // *Front Endocrinology (Lausanne)*. – 2022. -Vol.13. –P.889029.
88. Increased risk of abortion after frozen-thawed embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome phenotypes A and D / Q. Wang, Y. Zheng, P. Li [ et al.] // *Sci Rep*. – 2022. - Sep 1;12, N 1. – P.14852.
89. Bani, Mohammad M. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH / M. Bani Mohammad, A. Majidi Seghinsara // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2017. -Jan 1;18, N 1. – P.17-21.
90. Edwards, RG. Follicular fluid / RG. Edwards // *J Reproduction Fertility*. – 1974. –Vol.37, N 1. – P.189-219.
91. Amino Acid Profiling of Follicular Fluid in Assisted Reproduction Reveals Important Roles of Several Amino Acids in Patients with Insulin Resistance. / C. Kurdi, V. Lelovics, D. Hesszenberger [ et al.] // *International J Molecular Sci*. – 2023. -Aug 5;24, N 15. –P. 12458.
92. Low follicular fluid tyrosine concentration in infertile women with ovarian hyperstimulation syndrome. / N. Amano, K. Kitaya, S. Taguchi [ et al.] // *Biomed Reproduction*. – 2014. – Vol.2, N 3. – P.429-431.
93. Dahdouh, EM. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy: A Review of the Evidence / EM. Dahdouh // *Obstetrics Gynecology*. – 2021. - Mar 1;137, N 3. – P.528-534.
94. Noninvasive amino acid turnover predicts human embryo aneuploidy / IO. Olcay, B. Akcay, M. Bahceci [ et al.] // *Gynecology Endocrinology*. -2022. – Vol.38, N 6. –P. 461-466.

95. Association of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes With Adverse Pregnancy Outcomes After In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection / Q. Wang, H. Wang, P. Li [ et al.] // Front Endocrinology (Lausanne). -2022. - Jun 3; 13. –P.889029.
96. Kotlyar, AM. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes. / AM. Kotlyar, DB. Seifer // Reproduction Biology Endocrinology. – 2023. - Aug 1;21, N 1. – P.70.
97. Yu, T. Association Between Menstrual Patterns and Adverse Pregnancy Outcomes in Patients Weith Polycystic Ovary Syndrome / T. Yu, D. Wu, Y. Cao, Zhai J. // Front Endocrinology (Lausanne). – 2021. – Vol.18, N12. – P.740377.
98. Association between hyperandrogenism and adverse pregnancy outcomes in patients with different polycystic ovary syndrome phenotypes undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis /L. Ma, Y. Cao, Y. Ma, J. Zhai // Gynecology Endocrinology. – 2021. – Vol.37, N 8. – P.694-701.
99. Early miscarriage rate in lean polycystic ovary syndrome women after euploid embryo transfer - a matched-pair study / L. Luo, F. Gu, H. Jie [ et al.] //Reproduction Biomed Online. – 2017. - Vol.35, N 5. – P. 576-582.
100. Wang, J. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment / J. Wang, M. Davies, R. Norman //Human Reproduction. – 2001. – Vol.16, N 12. –P. 2606-2609.



101. ART outcomes in lean compared to obese phenotypes of polycystic ovarian syndrome / Y. Fouks, W. Neuhausser, D. Ryley [et al.] // J Assist Reproduction Genetic. – 2023. - Vol.40, N 6. – P. 1437-1445.

## Приложение 1. Алгоритм ведения пациенток с СПКЯ

