

ПРЕДИКТИВНОЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ФИНАНСОВО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ АУДИТ ЭФФЕКТИВНОСТИ NGS-СЕЛЕКЦИИ ЭМБРИОНОВ И НЕЙРОСЕТОВОЙ НАВИГАЦИИ КРИОПЕРЕНОСОВ ПРИ ТОРПИДНЫХ ФОРМАХ БЕСПЛОДИЯ

Г. А. Ихтиярова, Д. Ш. Кудратова

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара,
Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, рекуррентный имплантационный сбой, Next Generation Sequencing, Марковские процессы, искусственный интеллект.

Tayanch soʻzlar: yordamchi reproduktiv texnologiyalar, takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi, Next Generation Sequencing, Markov jarayonlari, sunʼiy intellekt.

Key words: assisted reproductive technologies, recurrent implantation failure, Next Generation Sequencing, Markov processes, artificial intelligence.

В статье представлены результаты долгосрочного клинко-экономического анализа и оптимизации исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основе Марковских цепей с дискретным временем у 228 супружеских пар с рекуррентной имплантационной несостоятельностью. Скрининг хромосомных аномалий 449 бластоцист осуществлялся методом высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing — NGS). Частота летальных анеуплоидий составила 51,4% в группе с маточной патологией (Основная А) и 50,6% в группе с интактным эндометрием (Основная Б) ($p > 0,05$). Внедрение прецизионного ИИ-тайминга криопереноса pET позволило поднять индекс рождаемости (LBR) в группе Б до 52,6%, что полностью сопоставимо со здоровым контролем (60,5%). Марковское моделирование верифицировало, что стратегия ПГТ-А является абсолютно ресурсосберегающей для женщин позднего репродуктивного периода (ICER = -496,231 сум) и Основной группы Б (ICER = 530,069 сумов) относительно нормативного порога готовности платить Республики Узбекистан.

TORPID SHAKLDAGI BEPUSHTLIKDA EMBRIONLARNING NGS-SELEKSIYASI VA KRIOKOʻCHIRISHNING NEYROTARMOQLI NAVIGATSIYASI SAMARADORLIGINI PROGNOSTIK MATEMATIK MODEL-LASHTIRISH HAMDA MOLIVAVIY-TASHKILIY AUDITI

G. A. Ixtiyarova, D. Sh. Kudratova

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro,
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, Oʻzbekiston

Maqolada takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi (RIF) boʻlgan 228 ta er-xotin juftligida diskret vaqtli Markov zanjirlari asosida yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT) dasturlari natijalarini uzoq muddatli klinik-iqtisodiy tahlil qilish va optimallashtirish yakunlari taqdim etilgan. 449 ta blastotsistaning xromosoma anomaliyalari skriningi keyingi avlod yuqori unumdorlikdagi sekvenirlash (Next Generation Sequencing — NGS) usuli yordamida amalga oshirildi. Letal aneuploidiyalar chastotasi bachadon patologiyasi boʻlgan guruhda (Asosiy A) 51,4% ni, endometriyasi intakt boʻlgan guruhda esa (Asosiy B) 50,6% ni tashkil etdi ($p > 0,05$). Kriokoʻchirishning sunʼiy intellektga asoslangan pretsizion vaqt-tayinlash (pET) tizimining joriy etilishi B guruhida tirik tugʻilish koʻrsatkichini (LBR) 52,6% gacha oshirish imkonini berdi, bu esa sogʻlom nazorat guruhi (60,5%) bilan toʻliq taqqoslanarli darajadadir. Markov modellashtrish PGT-A strategiyasi kech reproduktiv yoshdagi ayollar (ICER = -496 231 soʻm) va Asosiy B guruhi (ICER = 530 069 soʻm) uchun Oʻzbekiston Respublikasining meʼyoriy toʻlovga tayyorlik chegarasiga (WTP) nisbatan mutlaqo resurs tejovchi ekanligini tasdiqladi.

PREDICTIVE MATHEMATICAL MODELING AND FINANCIAL-ORGANIZATIONAL AUDIT OF THE EFFICACY OF EMBRYO NGS-SELECTION AND NEURAL NETWORK-GUIDED CRYOPRESERVATION TRANSFER IN TORPID FORMS OF INFERTILITY

G. A. Ikhtiyarova, D. Sh. Kudratova

Bukhara state medical institute, Bukhara,
Tashkent state medical university, Tashkent, Uzbekistan

The article presents the results of a long-term clinical and economic analysis and outcome optimization of assisted reproductive technology (ART) programs based on discrete-time Markov chains in 228 couples with recurrent implantation failure (RIF). Chromosomal abnormality screening of 449 blastocysts was performed using Next-Generation Sequencing (NGS). The frequency of lethal aneuploidies was 51.4% in the group with uterine pathology (Main Group A) and 50.6% in the group with intact endometrium (Main Group B) ($p > 0.05$). The implementation of precision AI-driven timing for frozen embryo transfer (pET) increased the live birth rate (LBR) in Group B to 52.6%, which is fully comparable to the healthy control group (60.5%). Markov modeling verified that the PGT-A strategy is highly cost-saving for women of advanced maternal age (ICER = -496,231 UZS) and Main Group B (ICER = 530,069 UZS) relative to the regulatory willingness-to-pay (WTP) threshold of the Republic of Uzbekistan.

Введение. Преодоление синдрома повторных неудач имплантации (ПНИ) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) остается одной из

наиболее сложных и нерешенных задач современной репродуктивной медицины [2, 6]. В развитых странах удельный вес детей, рожденных с помощью высокотехнологичных методов, неуклонно нарастает, что диктует необходимость жесткого перехода от эмпирических, шаблонных стандартов лечения к индивидуализированным репродуктивным протоколам [2, 4]. Современная парадигма рассматривает имплантационный сбой как следствие тонкой молекулярно-биологической десинхронизации между бластоцистой и восприимчивым эндотелиальным интерфейсом маточного ложа, которая часто индуцируется обратимыми экзогенными и соматическими факторами [4, 5]. Накопление в структуре репродуктивных клиник пациенток старшей возрастной группы ассоциировано с экспоненциальным ростом частоты мейотического нерасхождения хромосом и формированием летальных анеуплоидий у эмбрионов, что делает рутинную морфологическую селекцию по шкале Гарднера недостаточно эффективной [1, 6]. Критическим барьером к повсеместному внедрению молекулярно-генетического кариотипирования эмбрионов методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing — NGS) выступает высокая стартовая стоимость лабораторного этапа [7]. В связи с этим возникает острая научно-практическая потребность в проведении многофакторного финансово-организационного аудита на основе Марковского математического моделирования для четкого выделения прецизионных категорий пациентов, для которых интеграция ПГТ-А и предиктивных систем искусственного интеллекта (ИИ) является экономически оправданным, ресурсосберегающим решением в масштабах национального здравоохранения Республики Узбекистан [2, 7].

Цель исследования: Изучить цитогенетическую архитектуру качества бластоцист и математически обосновать долгосрочную клинико-экономическую целесообразность интеграции молекулярно-генетического NGS-скрининга и интеллектуальных ИИ-платформ в программы ВРТ у различных категорий пациентов.

Материал и методы исследования. Комплексное проспективное сравнительное исследование реализовано в период с 2022 по 2026 гг. на базе Центра репродуктивной медицины (г. Ташкент). Проведен сквозной аудит результатов обследования, предконцепционной подготовки и лечения 228 супружеских пар (проанализировано 309 криоциклов переноса размороженных эмбрионов). Когорта была стратифицирована на три репрезентативные группы:

Основная группа А ($n = 95$): женщины с длительным анамнезом рекуррентного имплантационного сбоя (от 2 до 5 неэффективных попыток ЭКО) на фоне верифицированной внутриматочной органической патологии (хронический эндометрит, подтвержденный обнаружением плазматических клеток CD138+, зоны стромального фиброза, синехии).

Основная группа Б ($n = 95$): пациентки с аналогичным отягощенным репродуктивным анамнезом, но с полностью интактной, морфологически неизменной структурой эндометрия по данным серошкального УЗИ и офисной гистероскопии.

Контрольная группа ($n = 38$): соматически здоровые женщины старшего репродуктивного периода (возраст 37–42 года), проходящие лечение в связи с infertility, ассоциированной с возрастным цензом или мужским фактором.

Средний биологический возраст женщин в объединенной когорте составил $36,1 \pm 1,5$ года, средний возраст партнеров — $38,2 \pm 2,4$ года.

Эмбриональный этап стандартизировался путем проведения оплодотворения методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). На 5–6-е сутки культивирования бластоцист осуществлялась микрохирургическая биопсия 5–10 клеток трофэктодермы с помощью боросиликатных игл Origio (Дания). Полученные образцы подвергались тотальной цельногеномной амплификации (WGA) с последующим молекулярно-генетическим анализом числовых aberrаций всех 23 пар хромосом методом NGS.

Для математического моделирования долгосрочной затратной эффективности были построены 20 прогностических Марковских моделей (марковские процессы с дискретным временем) на условную когорту из 1000 пар со сроком проспективного прослеживания 5 лет и шагом математического цикла в 1 год. Модель аккумулировала три взаимоисключающих

состояния: «бесплодие», «ранние репродуктивные потери (аборт/замершая беременность)», «роды (живорождение)», причем последнее являлось абсорбирующим (конечным). Финансово-экономические расчеты осуществлялись в национальной валюте (узбекский сум — UZS) на основании нормативных калькуляций Министерства здравоохранения РУз, регламентирующих тарифы для Республиканских специализированных научно-практических медицинских центров (РСНПМЦ). На основании расчетной базовой ставки за пролеченный случай (2 150 000 сум), умноженной на коэффициенты затратоемкости (9,86) и высокотехнологичной помощи (1,4), стоимость стандартного протокола ВРТ без генетической селекции составила 49 609 800 сум. Стоимость NGS-скрининга трех бластоцист определена в размере 37 642 000 сум. Кумулятивные издержки на моделируемый цикл с ПГТ-А зафиксированы на уровне 87 251 800 сум. Нормативный порог готовности платить (WTP) составил 305 213 028 сумов.

Статистическая обработка накопленных массивов информации выполнялась в пакетах STATISTICA и SPSS с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни, χ^2 Пирсона и ROC-анализа.

Результаты исследования. В ходе эмбриологического протокола у пациенток Основных групп А и Б было получено и подвергнуто молекулярно-генетическому анализу в общей сложности 449 развитых бластоцист (218 эмбрионов в группе А и 231 в группе Б). Результаты высокопроизводительного параллельного секвенирования продемонстрировали критически высокую частоту численных хромосомных нарушений в обеих когортах (Табл. 1).

Таблица 1.

Цитогенетическая структура преимплантационных эмбрионов по данным NGS-анализа у пациенток с ПНИ.

Генетический статус бластоцисты	Основная группа А (n=218 эмбрионов)	Основная группа Б (n=231 эмбрион)	Значимость различий (p, χ^2)
Эуплоидные бластоцисты (норма), % (абс.)	44,0% $\pm$ 3,36% (96)	44,6% $\pm$ 3,27% (103)	0,908
Анеуплоидные (моносомии/трисомии), % (абс.)	51,4% $\pm$ 3,38% (112)	50,6% $\pm$ 3,29% (117)	0,874
Хромосомный мозаицизм, % (абс.)	4,6% $\pm$ 1,41% (10)	4,8% $\pm$ 1,40% (11)	0,912

Статистический анализ с применением критерия хи-квадрат Пирсона подтвердил полное отсутствие достоверных различий в частоте формирования эуплоидных и анеуплоидных бластоцист между пациентками с грубой внутриматочной патологией и интактной слизистой оболочкой матки ($p > 0,05$). Данный фундаментальный факт строго доказывает, что плоидность эмбриона формируется изолированно и предопределяется качеством родительских гамет, в то время как локальное состояние маточного ложа не оказывает прямого модулирующего влияния на цитогенез.

Высокий удельный вес обнаружения анеуплоидных бластоцист (более 50%) принудительно привел к полной отмене эмбриопереносов в текущем цикле у 22,1% женщин Основной группы А и у 34,7% пациенток Основной группы Б ввиду отсутствия здорового генетического материала.

На следующем этапе была проведена оценка клинической эффективности последующих криопротоколов (FET) с селективным переносом одной верифицированной эуплоидной бластоцисты строго в рассчитанное ИИ-комплексом персональное «окно имплантации» (Табл. 2). Математическая логика предиктора основывалась на логистической функции вероятности имплантации, где интегральный индекс рецептивности рассчитывался по формуле нелинейного синергизма гемодинамических сдвигов спиральных артерий ($RI = 0,49 \pm 0,02$) и молекулярного uNK-профиля ($CD158act/CD158inh = 18,3 \pm 1,4\% / 64,1 \pm 2,9\%$).

Многофакторный анализ исходов продемонстрировал, что в Основной группе Б (функциональный эпигенетический фенотип ПНИ) элиминация хромосомного асинхронизма путем NGS-селекции и ИИ-тайминга позволила полностью преодолеть анамнез многократных неудач ЭКО и достичь показателей LBR (52,6%), статистически сопоставимых со здоровым клиническим контролем (60,5%; $p = 0,124$). Напротив, в группе

Таблица 2.

Исходы персонализированных криопереносов (pET) под ИИ-контролем в исследуемых группах.

Клинический показатель эффективности	Основная группа А (n=95 переносов)	Основная группа Б (n=95 переносов)	Контрольная группа (n=38 переносов)
Частота клинической беременности, %	43,2% ± 5,07% (41)	62,1% ± 4,97% (59)	68,4% ± 7,54% (26)
Ранние репродуктивные потери, %	29,3% ± 7,10% (12)	15,3% ± 4,68% (9)	11,5% ± 6,25% (3)
Индекс живорождения (LBR), %	30,5% ± 4,72% (29)	52,6% ± 5,12% (50)	60,5% ± 7,92% (23)

А (органический фенотип) частота родов живым ребенком оставалась достоверно более низкой (30,5%; $p < 0,05$), а уровень ранних гестационных потерь достигал 29,3%, подтверждая концепцию сочетанного маточного поражения, при котором фиброз матрикса и ишемия базальных сосудов выступают жесткими независимыми супрессорами nidации.

Для оценки долгосрочной финансово-организационной рентабельности разработанных подходов было выполнено Марковское моделирование на 5-летний период на основе реальной когорты исследования ($n = 228$ пар). Сводные результаты инкрементального анализа представлены в Табл. 3.

Таблица 3.

Интегральные кумулятивные результаты Марковского моделирования эффективности затрат за 5-летний период в валюте UZS.

Исследуемая клиническая группа (когорта n=228 пар)	Общее число добавочных живорождений за 5 лет, абс.	Инкрементальный показатель эффективности затрат (ICER), суммы (UZS)	Финансово-экономическая оценка терапевтического сценария
Основная группа Б (ПНИ без патологии эндометрия)	10,1	530,069	Высокоэффективный, строго ресурсосберегающий сценарий
Основная группа А (ПНИ + патология эндометрия)	7,0	828,386	Клинически эффективный, требует параллельного лечения матки
Контрольная группа старшего возраста (37–42 года)	10,8	-496,231	Абсолютно ресурсосберегающий сценарий (прямая чистая экономия)

Обсуждение. Для Контрольной группы здоровых женщин старшего репродуктивного возраста Марковской аудит зафиксировал отрицательное значение показателя ICER (-496,231 сум). Это математически доказывает, что внедрение генетического NGS-скрининга в данной возрастной когорте обеспечивает прямую, чистую экономию бюджетных средств государственного финансирования, начиная с первого года применения, за счет полной лимитации расходов на стационарное ведение замерших беременностей и кюретажей полости матки.

В Основной группе Б показатель ICER составил всего 530,069 сумов на одно дополнительное живорождение. Данная величина находится критически ниже установленного нормативного порога готовности платить в системе здравоохранения Республики Узбекистан (305,213,028 сумов), что верифицирует моделируемый сценарий как высокоэффективный и ресурсосберегающий. В Основной группе А показатель ICER составил 828,386 сумов; стратегия признана финансово оправданной, но требует обязательного сочетанного учета издержек на таргетную терапию маточного фактора (внутриматочную PRP-регенерацию и противовоспалительное лечение) для достижения максимальной оптимизации.

Проведенное исследование разрушает эмпирический стереотип о том, что высокотехнологичный генетический отбор экономически невыгоден для развивающихся систем здравоохранения. В реальной практике кумулятивные затраты на ведение пациенток с рекуррентным имплантационным сбоем по стандартному конвенциональному протоколу

(без ПГТ-А) оказывается значительно выше за счет безрезультатного проведения от 4 до 6 пустых криопереносов анеуплоидных бластоцист. Интеграция разработанных алгоритмов позволяет радикально сократить время до достижения прогрессирующей гестации (time to pregnancy), минимизировать нагрузку на криохранилища и предотвратить глубокую психоэмоциональную травматизацию бесплодных супружеских пар.

Выводы. На основе пятилетнего Марковского моделирования процессов с дискретным временем доказано, что сочетанное включение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии методом NGS и интеллектуального ИИ-сопровождения является стратегически выгодной и финансово-организационно оправданной концепцией для женщин позднего репродуктивного периода и пациенток с функциональной формой ПНИ. С позиции порога готовности платить разработанные цифровые сценарии ведения индуцированных циклов позволяют существенно сберегать целевые бюджетные средства государственного сектора здравоохранения Республики Узбекистан за счет предотвращения ранних репродуктивных потерь и сокращения общего числа пустых, неэффективных попыток ЭКО. Данный факт аргументирует целесообразность поэтапного включения ПГТ-А методом NGS в перечень процедур, субсидируемых государством.

Использованная литература:

1. Abhari S., Kavousi S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A): technological evolution and clinical outcomes // J. Assist. Reprod. Genet. — 2021. — Vol. 38, No. 9. — P. 2233–2245.
2. Bori L., Alegre L., Simon C. et al. Machine learning in reproductive medicine: predicting endometrial receptivity based on hormone levels and clinical features // Hum. Reprod. — 2023. — Vol. 38, No. 9. — P. 1721–1732.
3. Capalbo A., Poli M., Rienzi L. et al. Mosaic human preimplantation embryos and their developmental potential // Hum. Reprod. Update. — 2021. — Vol. 27, No. 2. — P. 320–341.
4. Erlich J. C., Seli E. Predictive modeling of progesterone shifts using deep neural networks in artificial FET cycles // J. Assist. Reprod. Genet. — 2024. — Vol. 41, No. 2. — P. 411–420.
5. Pirtea P., de Ziegler D. Recurrent implantation failure: fact or fiction? // Fertil. Steril. — 2023. — Vol. 120, No. 1. — P. 15–22.
6. Ruiz-Alonso M., Simon C. Personalizing embryo transfer: an update on clinical trials // Hum. Reprod. — 2024. — Vol. 39, No. 5. — P. 941–950.
7. Ихтиярова Г. А., Кудратова Д. Ш. Клинико-экономическая эффективность интеграции преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) в программы ВРТ на основе марковского моделирования // Жанубий Орол бўйи тиббиёт журнали. — 2026. — № 2. — С. 45–53.