

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan



ISSN 3060-5202

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE GENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

01 (02) 2025





Вот уже более 50 лет мы в Bharat Serums and Vaccines Limited (BSV) используем наши научные ресурсы для разработки ряда биологических, биотехнологических и фармацевтических продуктов. Сегодня, когда мы влияем на результаты лечения пациентов в таких терапевтических областях, как женское здоровье, реанимация и ЭКО во многих странах мира, для нас большая честь быть выбранным партнером.

ХУКОГ® 5000 НР



РУ №DV/X09701/03/22

АСПОРЕЛИКС™



РУ №DV/X10397/05/23

BSV-ХУМОГ 75 НР BSV-ХУМОГ 150 НР



РУ №DV/X08036/06/20

ФОЛИГРАФ™ 75 МЕ ФОЛИГРАФ™ 150 МЕ



РУ №DV/X01599/04/16

Условия отпуска из аптек : по рецепту
Производитель/держатель: Бхарат Серамс энд Вауксинс Лимитед/Bharat Serum & Vaccines Limited
Plot № K27, Additional MIDC, \Ambernath (East), India
Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения)
По качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ООО «SANAPHARM» ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ДИСТРИБЬЮТЕР В УЗБЕКИСТАНЕ

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan



01 (02) 2025

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE

ENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

Бош муҳаррир Д.С. Иргашев, Репродуктив тиббиёт ва генетика институти бош директори, уролог-андролог, тиббиёт фанлари доктори

Бош муҳаррир ўринбосари Н.А. Мирзааҳмедова, тиббиёт фанлари доктори, акушер-гинеколог, репродуктолог, «Doctor D» ЭКУ клиникаси бош шифокори

Таҳририят хайъати:

Д.К. Нажмутдинова, ТТА УАШ Акушерлик-гинекология кафедраси мудири, профессор, т.ф.д. (Ўзбекистон, Тошкент)

Д. Фелдберг, Тель-Авив тиббиёт университети профессори, Хелен Шнайдер номидаги аёллар шифохонаси директори ўринбосари, Рабин тиббиёт маркази қошидаги кўп тармоқли Бейлинсон ва Кампус Гольда шифохоналари акушерлик ва гинекология бўлимлари мудири, Акушерлик ва гинекология халқаро федерациясининг репродуктив тиббиёт бўйича қўмитаси вице-раиси (FIGO), т.ф.д. (Исроил, Тель-Авив)

С. Демирель, профессор, PhD, Аджибадем Аташехир шифохонаси гинеколог шифокори (Туркия, Истанбул)

Н.А. Мирзааҳмедова, «Doctor D – IVF» клиникаси ЭКУ бўлими мудири, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор, репродуктолог (Ўзбекистон, Тошкент)

А.А. Олина, Д.О. Отта номидаги акушерлик, гинекология ва репродуктологияни ривожлантириш бўйича илмий текшириш институти директори ўринбосари, академик Е.А. Вагнер номидаги ПДТУ (Перм давлат тиббиёт университети) Акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, акушер-гинеколог шифокор, т.ф.д., профессор (Россия, Санкт-Петербург)

А.Х. Каримов, ТТА УАШ акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, т.ф.д. (Ўзбекистон, Тошкент)

Г.А. Ихтиёрова, Бухоро тиббиёт институти 1-сонли Акушерлик ва гинекология кафедраси мудири, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор (Ўзбекистон, Тошкент)

Ш.А. Зуфарова, Республика аҳоли репродуктив саломатлиги маркази директори, т.ф.д., акушер-гинеколог шифокор (Ўзбекистон, Тошкент)

Н.С. Нодирхонов, Республика ихтисослашган акушерлик-гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази директори, т.ф.д., акушер-гинеколог (Ўзбекистон, Тошкент)

Чораклик илмий журнал

Нашр Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги Ахборот ва оммавий коммуникация агентлигида 2023 йил 12 июлда 101399 рақами билан рўйхатга олинган.
Индекс - 1445
ISSN 3060-5202

Таъсисчи: Ўзбекистон Репродуктив тиббиёт ассоциацияси
Нашр босма табоғи
Босма усули
Формат А4
Нархи шартнома асосида

Таҳририят манзили: 100019 Тошкент ш.
Олмазор тумани
Фурқат боғи кўчаси, 6-уй.
Тел.: +998 (71) 2310057, +998 (71) 2310056

«Printwell» МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Ташкент шаҳри, Чилонзор 9,
Қатортол МФЙ, 16
Тел.: +998 (55) 501-35-35
Буюртма № 221-7

Таҳририят аъзолари:

В. Б. Аҳмад, «Bilmed Group of Institutions» бош директори, профессор, т.ф.д. (Ҳиндистон)

К.Т. Бабаев, РИПИАТМ Тиббиёт генетикаси кафедраси мудири, т.ф.д., генетик (Ўзбекистон, Тошкент)

С.Б. Байкошкарлова, «Экомед» инсон репродукцияси клиникаси гуруҳининг илмий раҳбари, ҚР Фанлар миллий академиясининг фахрий аъзоси, б.ф.д., профессор, эмбриолог (Қозғоғистон, Алмата)

И.В. Виноградов, «Репродуктив ва регенератив тиббиёт» илмий-амалий маркази илмий раҳбари, уролог-андролог шифокор, т.ф.д. (Россия, Москва)

С.И. Гамидов, РДМУ урология кафедраси профессори, И.М. Сеченова номидаги Биринчи МДТУ акушерлик, гинекология ва репродуктология кафедраси профессори, В.И. Кулаков номидаги НМИЦ АГП урология бўлими раҳбари (Россия, Москва)

Ж.И. Глинкина, МЧЖ «Хайтек Генетикс» бош директори, б.ф.д. (Россия, Москва)

А.М. Гзгзян, Д.О. Отта номидаги ВРТ НИИ акушерлик, гинекология ва репродуктология бўлими илмий раҳбари, Санкт-Петербург давлат университети акушерлик, гинекология ва репродуктология кафедраси профессори, т.ф.д. (Россия, Санкт-Петербург)

И.А. Корнеев, Халқаро Репродуктив тиббиёт маркази уролог-андролог шифокори, т.ф.д. (Россия, Санкт-Петербург)

Л.А. Левков, «Vasteras IVF» эмбриология лабораторияси мудири (Швеция), Каролина университети лектори, т.ф.н., эмбриолог (Швеция, Стокгольм)

Р.С. Мухамедов, МЧЖ «Hayot Tecnology» илмий консултант, б.ф.н., генетик (Ўзбекистон, Тошкент)

М. Бренгауз, Тель-Авив «Assuta medical center» катта эмбриологи, «IVF lab Sheba Medical Center» собиқ директори, PhD (Исроил, Тель-Авив)

Э. Гирш, Ашкелондаги «Pirion HaNegev» андрология лабораторияси директори, МЧЖ «QART Medical Ltd» илмий раҳбари, Риншон-ле-Ционе да «RefaelCare» тиббиёт маркази ҳамтаъсисчиси, Халқаро ооцит ва суррогат оналик донорлиги маркази директори, PhD, эмбриолог (Исроил)

Ж.Е. Пахомова, ЎзР акушер-гинекологлар ассоциацияси президенти, ТТА акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, т.ф.д., акушер-гинеколог

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan



01 (02) 2025

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

Главный редактор Д. С. Иргашев, генеральный директор Института репродуктивной медицины и генетики, врач уролог-андролог, д. м. н.

Заместитель главного редактора Н. А. Мирзахмедова, доктор медицинских наук, акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач клиники «Doctor D» ЭКО

Редакционная коллегия:

Нажмудинова Д. К., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ВОП ТМА, профессор, д. м. н. (Ташкент, Узбекистан)

Фелдберг Д., профессор медицинского факультета Тель-Авивского университета, заместитель директора женской больницы им. Хелен Шнайдер, заведующий отделением акушерства и гинекологии многопрофильной больницы Бейлинсон и Кампуса Гольды при медицинском центре Рабин, вице-председатель комитета по репродуктивной медицине Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), д. м. н. (Тель-Авив, Израиль)

Демирель С., профессор, PhD, врач-гинеколог больницы Аджибадем Аташехир (Стамбул, Турция)

Мирзахмедова Н. А., заведующая отделом ЭКО клиники «Doctor D – IVF», д. м. н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог (Ташкент, Узбекистан)

Олина А. А., заместитель директора по развитию НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессор кафедры АиГ ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, врач акушер-гинеколог, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Каримов А. Х., профессор кафедры акушерства и гинекологии ВОП ТМА, профессор, д. м. н. (Ташкент, Узбекистан)

Ихтиярова Г. А., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Бухарского медицинского института №1 (Бухара, Узбекистан)

Зуфарова Ш. А., директор Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, д. м. н., врач акушер-гинеколог (Ташкент, Узбекистан)

Надырханова Н. С., директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, д. м. н., врач акушер-гинеколог (Ташкент, Узбекистан)

Редакционный совет:

Ахмад В. Б., генеральный директор «Bilmed Group of Institutions», профессор, д. ф. н. (Индия)

Бабаев К. Т., заведующий кафедрой медицинской генетики РСГНПМЦ, д. м. н., генетик (Ташкент, Узбекистан)

Байкошкарлова С. Б., научный руководитель группы клиник репродукции человека «Экомед», почетный член Национальной академии наук РК, д. б. н., профессор, эмбриолог (Алматы, Казахстан)

Виноградов И. В., научный руководитель НПЦ «Репродуктивной и регенеративной медицины», врач уролог-андролог, д. м. н. (Москва, Россия)

Гамидов С. И., профессор кафедры урологии РГМУ, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, руководитель отделения урологии «НМИЦ АГП имени В. И. Кулакова» (Москва, Россия)

Гликина Ж. И., генеральный директор ООО «Хайтек Генетикс», д. б. н. генетик (Москва, Россия)

Гзгзян А. М., научный руководитель отделения ВРТ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Корнеев И. А., врач уролог-андролог Международного центра репродуктивной медицины, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Левков Л. А., заведующий эмбриологической лабораторией «Vasteras IVF» (Швеция), лектор Каролинского университета, к. м. н., эмбриолог (Стокгольм, Швеция)

Мухамедов Р. С., профессор, научный консультант ООО «Hayot Technology», д. б. н., генетик (Ташкент, Узбекистан)

Бренгауз М., старший эмбриолог «Assuta medical center» в Тель-Авиве, бывший директор «IVF lab Sheba Medical Center», PhD (Тель-Авив, Израиль)

Гирш Э., директор Андрологической лаборатории «Pirion HaNegev» в Ашкелоне, научный руководитель ООО «QART Medical Ltd», соучредитель Медицинского центра «RefaelCare» в Ришон-ле-Ционе, директор Международного центра донорства ооцитов и суррогатного материнства, PhD, эмбриолог (Израиль)

Пахомова Ж. Е., президент Ассоциации акушеров-гинекологов РУз, профессор кафедры акушерства и гинекологии ТашМИ, д. м. н., врач акушер-гинеколог

Ежеквартальный научный журнал

Издание зарегистрировано Агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан 12.07.2023 г.

Регистрационный номер 101399.

Индекс - 1415

ISSN 3060-5202

Учредитель: Ассоциация репродуктивной медицины Узбекистана

Формат (объем) издания п/л

Способ печати

Формат А4

Цена договорная

Адрес редакции: 100019 Ташкент,

Алмазарский район,

ул. Фуркат боги, 6.

Тел.: +998 (71) 2310057, +998 (71) 2310056

Отпечатано в типографии:

ООО «Printwell» г. Ташкент, Чилазар 9,

махалинский комитет "Катартал", 16

Тел. +998 (55) 501-35-35

Заказ № 221-7



Шукуров Ф.И., Иргашев Д.С., Ахунджанова Ф.Г. Митохондриальная дисфункция в патогенезе женского бесплодия: современные концепции и инновационные терапевтические подходы (обзор литературы).....	8
Shukurov F. I., Irgashev D.S., Axundjanova F.G. Ayollar bepustligi patogenezida mitoxondrial disfunktsiya: zamonaviy konseptiyalar va innovatsion terapevtik yondashuvlar (adabiyotlar sharhi).....	9
Shukurov F.I., Irgashev D.S., Akhundzhanova F.G. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of female infertility: modern concepts and innovative therapeutic approaches (literature review).....	10
Sharipova F.X., An Andrey Vladimirovich Miokarditdan so'ng homilador ayollarni boshqarishni optimallashtirish: prognoz mezonlari va taktikasi.....	17
Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. Молекулярно-генетические основы мужского бесплодия. Особенности распространенности полиморфизма Ile462Val гена CYP11a1 в формировании мужского бесплодия.....	22
Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. Molecular genetic basis of male infertility. Ile462Val polymorphism of the CYP11a1 gene in the development of male infertility.....	23
Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. Erkak bepustligining molekular genetik asoslari. Erkak bepustligi shakllanishida CYP11a1 genining Ile462Val polimorfizmi tarqalishining xususiyatlari.....	24
Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. CYP2C19 genining G681A allel polimorfizmining erkak tug'ilishining buzilishi genезisidagi ahamiyati.....	29
Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. The significance of the G681A allelic polymorphism of the CYP2C19 gene in the genesis of male fertility disorders.....	32
Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. Значимость аллельного полиморфизма G681A гена CYP2C19 в генезе нарушения мужской фертильности.....	35
Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. Reproktiv buzilishlari bo'lgan erkaklarda FSHB geni 2 bp del deletion mutatsiyasini o'rganish.....	38
Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. Study of the 2bp del deletion mutation of the FSHB gene among men with reproductive disturbances.....	41
Irgashev D.S., Gasanova Sh.S., Boboev K.T. Исследование делеционной мутации 2bp del гена FSHB среди мужчин с нарушением репродуктивной системы.....	44
Irgashev D., Gasanova Sh., Boboev A., Alyavi S. Analysis of AZF microdeletions in patients with male infertility.....	47
Irgashev D., Gasanova Sh., Boboev A., Alyavi S. Bepustlik bo'lgan bemorlarda AZF mikrodeletsiyalarining tahlili.....	50
Irgashev D., Gasanova Sh., Boboev A., Alyavi S. Анализ микроделций AZF у пациентов с бесплодием.....	53
Хикматиллаева Н.А., Мирзахмедова Н.А. Генетические аспекты преждевременной недостаточности яичников.....	56
Мирзахмедова Н.А., Арипова Н.Д., Иргашев Д.С., Хикматиллаева Н.А. Исходы программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с ожирением.....	59
Умматова Р.Ш., Юсупов У.Ю. Коагулопатия у беременных с декомпенсированными заболеваниями печени.....	62
Ummatova R.Sh., Yusupov U.Y. Dekompensatsiyalangan jigar kasalligi bo'lgan homilador ayollarda koagulopatiya.....	63
Ummatova R.Sh., Yusupov U.Y. Coagulopathy in pregnant women with decompensated liver diseases.....	64
Расулов Х.А., Юлдашева С.З., Кузубоев Н.К. Влияние криоконсервации на морфологические, биомеханические и репродуктивные характеристики ооцитов человека.....	67
Rasulov Kh.A., Yuldasheva S.Z., Kuziboev N.K. The Impact of Cryopreservation on the Morphological, Biomechanical, and Reproductive Characteristics of Human Oocytes.....	68
Rasulov X.A., Yuldasheva S.Z., Qo'ziboev N.Q. Kriyokonservatsiyaning inson oositlarining morfologik, biomexanik va reproduktiv xususiyatlariga ta'siri.....	69
Askarova E.J., Aripova N.D. Yordamchi reproduktiv texnologiyalar (Art) dasturlarida ayollarda antifosfolipid sindromining (APS) klinik, laboratoriya va genetik parametrlari.....	72
Аскарובה Э.Дж., Арипова Н.Д. Клинико-лабораторные и генетические параметры синдрома антифосфолипидных антител (АФС) у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).....	73
Askarova E.J., Aripova N.D. Clinical, laboratory, and Genetic Parameters of Antiphospholipid Syndrome (APS) in Women in Assisted Reproductive Technology (ART) Programs.....	74
Усманова Х.А., Максудова М.М., Каюмов А.А., Ачилова О.У. Определение структуры и влияния антифосфолипидных антител на сроки прерывания беременности у пациенток с привычным невынашиванием и неудачами в ЭКО.....	77
Azizova G.D., Yusupbayeva A.R. Homilador ayollarda simfizopatiya rivojlanishi sabablariga yangi nazar.....	80
Azizova G.D., Yusupbaeva A.R. A new look at the causes of symphysiopathy development in pregnant women.....	80

Азизова Г.Д., Юсупбаева А.Р. Новый взгляд на причины развития симфизиопатии у беременных.....	81
Эрлихман Н.М. «Стандарты ISO в клиниках: движение вперед и внедрение».....	84
Fedoraxina O.Y., Toirova S.T., Raximjonov J.R. Moyak spermatozoidlari: topilish darajasi va ECU dasturlarining natijalari.....	86
Fedorakhina O.Y., Toirova S.T., Raximjonov J.R. Testicular sperm: extraction frequency and IVF program outcomes.....	87
Федорахина О.Ю., Тоирова С.Т., Рахимжонов Ж.Р. Тестикулярные сперматозоиды: частота извлечения и исходы программ ЭКО.....	88
Yuldasheva S.Z. IVF uchun shaxsiy embrion tanlash: yangi texnologiyalar va istiqbollar.....	92
Yuldasheva S.Z. Personalized selection of embryos for IVF: new technologies and prospects.....	92
Юлдашева С.З. Персонализированный отбор эмбрионов для ЭКО: новые технологии и перспективы.....	93
Zoitova N.M., Yuldasheva D.Y., Maksudova M.M. Iron Metabolism Regulation and Its Impact on Embryo Quality in Assisted Reproductive Technologies.....	98
Zoitova N.M., Yuldasheva D.Y., Maksudova M.M. Temir moddasi almashinuvi va uning in vitro urug'lantirish jarayonida embrion sifati bilan bog'liqligi.....	100
Зойтова Н.М., Юлдашева Д.Ю., Максудова М.М. Роль метаболизма железа в формировании качественных эмбрионов при проведении ЭКО.....	102
Насимова З.С. Оптимизация диагностических подходов и коррекция репродуктивных нарушений, обусловленных абдоминальным родоразрешением.....	104
Nasimova Z.S. Optimization of Diagnostic Approaches and Correction of Reproductive Disorders Caused by Abdominal Delivery.....	106
Nasimova Z.S. Diagnostik yondashuvlarni optimallashtirish va abdominal tugruq natijasida yuzaga kelgan reproduktiv buzilishlarni bartaraf etish.....	107
Усманова М.Д., Насирова Ф.Ж., Якубова О.А. Субклинический гипотиреоз как фактор тяжести гипертензивных расстройств у беременных женщин: клинико-лабораторный анализ на примере популяции андижанской области.....	108
Xamdamova D.S. Rezus-immunizatsiyaning dolzarb jihatlari va uni korreksiya qilish usullari.....	114
Khamdamova D.S. Current aspects of rh immunization and methods of its management.....	114
Хамдамова Д.С. Актуальные аспекты резус-иммунизации и методы её коррекции.....	116
Абраева Н.Н., Шукуров Ф.И. Оптимизация подходов к диагностике и лечению аномальных маточных кровотечений, связанных с овulatorной дисфункцией, в контексте фертильности женщин.....	117
Абраева Н.Н., Шукуров Ф.И. Репродуктив ёшдаги аёлларда овуляция бузилиши билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетишини ташхислаш ва даволашда мақбул ёндашувларни танлаш.....	118
Abraeva N.N., Shukurov F.I. Optimization of approaches to diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction in the context of women's fertility.....	119
Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И. Инновационный подход к диагностике и лечению бесплодия у женщин, обусловленного дисфункцией надпочечников.....	120
Anvarova Sh.A., Shukurov F.I. Аёлларда буйракати безлари дисфункцияси билан ифодаланган бепустликни ташхислаш ва даволашга инновацион ёндашиш.....	121
Anvarova Sh.A., Shukurov F.I. Innovative approach to diagnosis and treatment of infertility in women due to adrenal dysfunction.....	122
Ахмеджанова Х.З., Шукуров Ф.И. Особенности менструальной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом.....	123
Akhmedjanova Kh.Z., Shukurov F.I. Овариал захираси паст бўлган кеч репродуктив ёшдаги аёлларда ҳайз функциясининг ўзига хосликлари.....	124
Akhmedjanova Kh.Z., Shukurov F.I. Menstrual function features in women of late reproductive age with low ovarian reserve.....	125
Гаипова Н.М., Шукуров Ф.И. Комплексный подход к лечению аномальных маточных кровотечений как фактора бесплодия на фоне эндометриальной дисфункции.....	126
Gaipova N.M., Shukurov F.I. Эндометрия дисфункцияси фонида бепустлик омилли сифатида аномал бачадон қон кетишини даволашга комплекс ёндашув.....	127
Gaipova N.M., Shukurov F.I. Integrated approach to the treatment of abnormal uterine bleeding as a factor of infertility due to endometrial dysfunction.....	128
Жалолова Г.С., Шукуров Ф.И. Роль маркеров имплантации в диагностике бесплодия у женщин с ассоциированной эндометриальной дисфункцией.....	129



Уважаемые ученые, специалисты и исследователи!

Мы рады представить вашему вниманию второй выпуск научного журнала «Репродуктивная медицина и генетика». Данное издание является важным научным ресурсом для ученых, практикующих врачей, медицинских работников и исследователей, занимающихся вопросами репродуктивной медицины, генетики, андрологии, эмбриологии и других смежных дисциплин. Наша главная цель — распространение инновационных подходов в науке и медицине, содействие внедрению научных исследований в практику и совместный поиск решений актуальных проблем современной медицины.

Современные достижения в области медицины и генетики открывают новые перспективы в обеспечении репродуктивного здоровья, лечении бесплодия и профилактике генетических заболеваний. Научные исследования, передовые технологии и инновации в практике играют ключевую роль в этом процессе. Поэтому наш журнал стремится стать эффективной платформой для распространения актуальных научных разработок в области репродуктивной медицины и генетики, обмена научным опытом и продвижения новых идей среди широкой научной общественности.

В этом выпуске мы представляем результаты широкомасштабных научных исследований в областях репродуктивного здоровья, андрологии, эмбриологии и генетики. В статьях, представленных исследователями, рассматриваются современные методы диагностики и лечения, а также новые технологии в репродуктивной медицине. В частности, внимание уделено научным подходам к лечению бесплодия, выявлению генетических заболеваний и сохранению репродуктивного здоровья. Исследования, опубликованные в журнале, не только анализируют теоретические аспекты, но и демонстрируют их практическое применение в медицинской практике.

Основная задача нашего журнала — донесение научных исследований до широкой аудитории и создание прочного моста между наукой и практикой. Мы тесно сотрудничаем с нашими авторами и научными партнерами, стремясь развивать новые знания и распространять передовые технологии. Через наш журнал мы информируем специалистов о новейших достижениях в области репродуктивной медицины и генетики, крупных научных исследованиях и современных подходах, способствующих улучшению медицинской практики.

Научные исследования и инновации в области репродуктивной медицины, проводимые в Республике Узбекистан, оказывают значительное влияние не только на региональный уровень, но и на мировое медицинское сообщество. Наши научные разработки открывают новые горизонты в лечении бесплодия, улучшении здоровья детей, профилактике генетических заболеваний и других важных направлениях медицины. Достижения в сфере медицины и генетики создают новые возможности как для практикующих врачей, так и для исследователей. Этот выпуск нашего журнала служит продолжению этих процессов и их активному развитию.

Наши публикации охватывают не только теоретические исследования, но и предлагаемые практические решения, которые можно внедрить в медицинскую практику. Применение этих знаний на практике поможет повысить уровень репродуктивного здоровья, внедрить современные медицинские технологии и распространить передовые научные разработки в области генетики. Мы призываем научное сообщество к активному сотрудничеству, обмену знаниями и участию в глобальном медицинском и научном диалоге.

Еще один важный аспект развития нашего журнала — повышение его международного научного статуса. Наша цель — включение журнала в международные научные рейтинги, интеграция в ведущие научные базы данных и налаживание тесного взаимодействия с глобальным научным сообществом. В связи с этим мы приглашаем всех специалистов представить свои научные работы и статьи. Наша редакция готова предоставить вам идеальную платформу не только для публикации ваших исследований, но и для расширения ваших знаний и опыта.

Мы также выражаем искреннюю благодарность нашим авторам, рецензентам и редакционной команде за их вклад в создание каждого выпуска журнала. Мы приглашаем вас представлять свои статьи для последующих номеров, активно участвовать в научных дискуссиях и делиться своим опытом с профессиональным сообществом.

Публикации в нашем журнале не только способствуют развитию научного сотрудничества, но и играют значительную роль во внедрении современных технологий и инновационных подходов в медицинскую практику.

Кроме того, в журнале представлены материалы научных исследований, конференций и семинаров, посвященных вопросам репродуктивной медицины и генетики. Эти материалы помогут специалистам следить за последними научными достижениями, современными подходами и актуальными вопросами отрасли. Исследования, представленные в журнале, основаны на глубоких научных изысканиях и имеют высокую практическую значимость.

Научные публикации важны не только для повышения теоретических знаний, но и для их практического применения. Именно поэтому мы стремимся постоянно повышать научный уровень журнала и делать все научные исследования доступными для широкой общественности. Мы искренне благодарим всех специалистов и партнеров, вносящих свой вклад в создание и развитие нашего издания.

Мы приглашаем все научные сообщества, исследователей и практикующих врачей к публикации своих статей в нашем журнале. Новые исследования, научные открытия и перспективные разработки ждут вас!

*С уважением, Дилмурод Иргашев —
Главный редактор журнала, Председатель Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана,
Генеральный директор Института репродуктивной медицины и генетики,
Президент холдинга «Doctor D», доктор медицинских наук.*



Уважаемый коллектив клиники "Doctor D-IVF"!

От всей души поздравляем вас с успешным прохождением сертификации по международным стандартам ISO 9001:2015 и ISO 7101:2023 в феврале 2025 года!

Это достижение - не только важный шаг на пути повышения качества медицинских услуг, но и свидетельство того, что развитие клиники ведется на стратегической основе. Систематизация процессов, эффективное взаимодействие между отделениями и, самое главное, более тщательное внимание к потребностям пациентов - все это результат вашего самоотверженного труда.

Желаем вам дальнейших высоких достижений, благополучия и успехов в вашей будущей деятельности!

Митохондриальная дисфункция в патогенезе женского бесплодия: современные концепции и инновационные терапевтические подходы (обзор литературы)

Шукуров Ф.И., Иргашев Д.С., Ахунджанова Ф.Г.

Ташкентская медицинская академия, Институт репродуктивной медицины и генетики,
Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Цель: Провести анализ роли митохондриальной дисфункции в патогенезе женского бесплодия, изучить современные подходы к диагностике и терапии данной патологии, а также определить перспективные инновационные методы коррекции митохондриальной дисфункции для улучшения репродуктивных исходов.

Материалы и методы. Выполнен обзор научных публикаций, представленных в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary, опубликованных до января 2025 года. Отбор источников проводился в соответствии с принципами PRISMA. Из 178 найденных публикаций (64 из PubMed, 25 из Google Scholar и 41 из eLibrary) были исключены дубликаты и статьи без полного текста. В окончательный обзор включены 48 наиболее релевантных работ, рассматривающих взаимосвязь митохондриальной дисфункции и женского бесплодия, а также современные терапевтические стратегии.

Результаты. Анализ данных показал, что митохондриальная дисфункция играет ключевую роль в снижении качества ооцитов, нарушении овуляции и снижении фертильности. Доказано, что мутации митохондриальной ДНК (mtDNA), энергетический дефицит и оксидативный стресс оказывают негативное влияние на стабильность генома ооцитов и их способность к оплодотворению. Включение в терапию антиоксидантов (коэнзим Q10, мелатонин, ресвератрол), митохондриальной замещающей терапии (MRT) и ядерного переноса демонстрирует перспективность в восстановлении митохондриальных функций и улучшении репродуктивных исходов у женщин с бесплодием.

Заключение. Представленный обзор подчеркивает, что митохондриальная дисфункция является важным патогенетическим фактором женского бесплодия. Современные инновационные подходы, направленные на коррекцию митохондриальных нарушений, открывают новые перспективы в лечении бесплодия и повышении эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Однако для полноценного внедрения данных методов в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку их безопасности и долгосрочной эффективности.

Ключевые слова: женское бесплодие; митохондриальная дисфункция; оксидативный стресс; вспомогательные репродуктивные технологии; митохондриальная терапия.

Ayollar bepushtligi patogenezida mitoxondrial disfunktsiya: zamonaviy konsepsiyalar va innovatsion terapevtik yondashuvlar (adabiyotlar sharhi)

Shukurov F. I., Irgashev D.S., Axundjanova F.G.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Reproktiv tibbiyot va genetika instituti,
Toshkent, O'zbekiston

Annotatsiya

Maqsad: Ayollar bepushtligi patogenezida mitoxondrial disfunktsiyaning o'rnini tahlil qilish, ushbu kasallikni tashxislash va davolash bo'yicha zamonaviy yondashuvlarni o'rganish, shuningdek, reproduktiv natijalarni yaxshilash uchun mitoxondrial disfunktsiyani korreksiya qilishning istiqbolli innovatsion usullarini aniqlash.

Material va usullar: 2025-yil yanvar oyiga qadar PubMed, Google Scholar va eLibrary elektron ma'lumotlar bazalarida chop etilgan ilmiy maqolalar tahlil qilindi. Manbalar PRISMA tamoyillariga muvofiq tanlab olindi. 178 ta topilgan maqolalardan (PubMed – 64, Google Scholar – 25, eLibrary – 41) dublikatsiyalar va to'liq matnga ega bo'lmagan maqolalar chiqarib tashlandi. Yakuniy tahlilga 48 ta eng muhim va dolzarb ishlar kiritildi, ular mitoxondrial disfunktsiya va ayollar bepushtligi o'rtasidagi bog'liqlik hamda zamonaviy terapevtik yondashuvlarni yoritadi.

Natijalar: Tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, mitoxondrial disfunktsiya tuxum hujayra sifatining pasayishi, ovulyatsiya buzilishlari va fertilitetning kamayishiga olib keladi. Mitoxondrial DNK (mtDNA) mutatsiyalari, energetik kamchilik va oksidativ stress tuxum hujayra genomining barqarorligi va uning urug'lanish qobiliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatishi aniqlangan. Antioksidant terapiya (koenzim Q10, melatonin, resveratrol), mitoxondrial almashtirish terapiyasi (MRT) va yadroviy transfer usullarining qo'llanilishi mitoxondriya faoliyatini tiklash va ayollar bepushtligi bilan bog'liq reproduktiv muammolarni hal qilishda istiqbolli yechimlar sifatida tavsiya etiladi.

Xulosa: Ushbu adabiyotlar sharhi shuni ko'rsatadiki, mitoxondrial disfunktsiya ayollar bepushtligining muhim patogenetik omillaridan biri hisoblanadi. Mitoxondrial disfunktsiyani korreksiya qilishga yo'naltirilgan zamonaviy innovatsion usullar bepushtlikni davolash va yordamchi reproduktiv texnologiyalarning samaradorligini oshirishda katta imkoniyatlar yaratadi. Biroq ushbu usullarni klinik amaliyotga joriy etishdan oldin ularning xavfsizligi va uzoq muddatli samaradorligini baholash bo'yicha qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

Kalit so'zlar: ayollar bepushtligi; mitoxondrial disfunktsiya; oksidativ stress; yordamchi reproduktiv texnologiyalar; mitoxondrial terapiya.

Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of female infertility: modern concepts and innovative therapeutic approaches (literature review)

Shukurov F.I., Irgashev D.S., Akhundzhanova F.G.

Tashkent Medical Academy, Institute of Reproductive Medicine and Genetics,
Tashkent, Uzbekistan

Annotation

Objective: To analyze the role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of female infertility, examine modern approaches to diagnosis and treatment, and identify promising innovative strategies for correcting mitochondrial dysfunction to improve reproductive outcomes.

Materials and Methods: A review of scientific publications indexed in the electronic databases PubMed, Google Scholar, and eLibrary was conducted, covering articles published until January 2025. Source selection was performed in accordance with PRISMA guidelines. Out of 178 initially identified articles (64 from PubMed, 25 from Google Scholar, and 41 from eLibrary), duplicates and publications without full-text access were excluded. The final review included 48 most relevant studies addressing the relationship between mitochondrial dysfunction and female infertility, as well as modern therapeutic approaches.

Results: Data analysis demonstrated that mitochondrial dysfunction plays a key role in reducing oocyte quality, disrupting ovulation, and decreasing fertility. It has been established that mitochondrial DNA (mtDNA) mutations, energy deficiency, and oxidative stress negatively affect oocyte genomic stability and fertilization potential. The inclusion of antioxidant therapy (coenzyme Q10, melatonin, resveratrol), mitochondrial replacement therapy (MRT), and nuclear transfer has shown promising results in restoring mitochondrial function and improving reproductive outcomes in women with infertility.

Conclusion: This review highlights that mitochondrial dysfunction is a significant pathogenetic factor in female infertility. Modern innovative approaches aimed at correcting mitochondrial dysfunction offer new perspectives for infertility treatment and enhancing the effectiveness of assisted reproductive technologies. However, further research is needed to assess the safety and long-term efficacy of these methods before they can be fully integrated into clinical practice.

Keywords: female infertility; mitochondrial dysfunction; oxidative stress; assisted reproductive technologies; mitochondrial therapy.

INTRODUCTION

Female infertility is currently one of the most pressing medical and biological issues worldwide, with an incidence rate of 10–15% [29]. Reproductive health disorders, particularly a decline in oocyte quality and ovarian dysfunction, are often associated with mitochondrial dysfunction [32]. Mitochondria serve as the primary source of energy within cells, and their proper function is essential for maintaining the physiological activity of oocytes [3]. Consequently, mitochondrial dysfunction is now considered one of the key pathogenetic mechanisms of infertility.

According to the World Health Organization, every tenth woman of reproductive age faces infertility [31]. The primary causes of this condition include endocrine disorders, genetic factors, environmental influences, and metabolic diseases [5]. Furthermore, contemporary research confirms the impact of mitochondrial dysfunction on oocyte quality, demonstrating its critical role in ovulation and fertilization potential [28].

Mitochondria are the principal organelles responsible for energy metabolism in oocytes, and their optimal function

ensures normal oocyte development and genetic stability [7]. Studies have shown that mitochondrial DNA (mtDNA) mutations and the heightened sensitivity of mitochondria to oxidative stress contribute to the decline in oocyte quality [8]. Thus, mitochondrial dysfunction not only leads to energy deficiencies in oocytes but also negatively affects their genetic stability [9].

The objective of this literature review is to examine the role of mitochondrial dysfunction in female infertility, analyze its significance in the pathogenesis of the condition, and explore innovative therapeutic approaches aimed at correcting this issue. The review focuses on modern molecular-biological research and clinical applications, assessing the impact of mitochondria on oocyte function and reproductive health [10].

Mitochondria and Their Role in Oocyte Function and Infertility

Mitochondria serve as the primary energy source for normal oocyte development and function. Research indicates

that mitochondrial dysfunction in oocytes has a detrimental impact on their quality and fertilization potential [15]. Mitochondria play a crucial role in the metabolic activity of oocytes. ATP, produced by mitochondria, is essential for ovulation, oocyte maturation, and the fertilization process with spermatozoa [16].

Mitochondrial DNA (mtDNA) mutations can disrupt normal oocyte function, leading to abnormal embryonic development. These mutations can be detected through specialized mitochondrial diagnostic techniques [17]. Oxidative stress significantly affects mitochondrial function, reducing ATP production in oocytes. As a result, oocytes suffer from energy deficiency, which negatively impacts their viability and reproductive potential [18].

Age-related mitochondrial changes contribute to a decline in oocyte quality. With aging, mtDNA mutations accumulate, and resistance to oxidative stress decreases, impairing mitochondrial function in oocytes [19]. Given these findings, improving mitochondrial function is a critical aspect of restoring reproductive health and treating infertility. The following section will explore innovative therapeutic approaches aimed at enhancing mitochondrial activity, including mitochondrial restoration techniques, antioxidant therapy, and mitochondrial donation strategies.

Key Functions of Mitochondria in Oocytes

Mitochondria are vital organelles responsible for energy production and maintaining metabolic homeostasis in cells. Their primary functions include:

1. **Energy supply (ATP production)** – Oxidative phosphorylation in mitochondria generates the energy required for oocyte function and maturation.
2. **Regulation of oxidative stress** – Mitochondria modulate the levels of reactive oxygen species (ROS), ensuring cellular antioxidant defense mechanisms.
3. **Control of apoptosis (programmed cell death)** – Mitochondria regulate the elimination of improperly developed or damaged oocytes.
4. **Storage and transmission of genetic information** – mtDNA is maternally inherited and plays a crucial role in determining oocyte quality and reproductive success [20].

Understanding the role of mitochondrial function in oocyte development and fertilization is essential for advancing infertility treatments. The next section will provide an in-depth analysis of therapeutic strategies designed to restore mitochondrial activity and improve reproductive outcomes.

Mitochondrial Dysfunction and Its Impact on Oocyte Quality and Fertility

Studies indicate that impaired mitochondrial function in oocytes can lead to an inability to meet their energy demands, ultimately resulting in infertility [21].

Oxidative Stress and Its Effects on Oocyte Quality

Oxidative stress is a process in which an excessive accumulation of reactive oxygen species (ROS) damages cells and mitochondria. This phenomenon can significantly reduce oocyte quality and disrupt fertilization potential [22].

- Oxidative stress damages mitochondrial membranes in oocytes, slowing ATP production.
- DNA damage and mitochondrial dysfunction are exacerbated by oxidative stress, accelerating oocyte apoptosis.
- Dysfunction of the antioxidant defense system

weakens the protection against oxidative stress, leading to impaired oocyte function.

To mitigate oxidative stress, antioxidant therapy is utilized, including compounds such as vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10, and resveratrol [23].

Mitochondrial DNA (mtDNA) and Its Susceptibility to Oxidative Damage

Unlike nuclear DNA, mitochondrial DNA lacks a robust protective mechanism and is more vulnerable to oxidative stress [24].

- mtDNA mutations impair energy production in oocytes.
- Age-related changes in mtDNA contribute to a decline in ovarian reserve and oocyte quality.
- Clonal mtDNA mutations weaken mitochondrial function in oocytes, leading to abnormal embryonic development [25].

Among emerging therapeutic strategies, mitochondrial transfer technology and mitochondrial donation are being explored as effective methods to combat infertility [26].

Mitochondrial Bioenergetics and Its Role in Oocyte Development

One of the primary functions of mitochondria is to generate ATP, which is essential for oocyte maturation and development. Energy deficiency is a major consequence of mitochondrial dysfunction, disrupting normal oocyte growth [27]. Reduced energy resources slow metabolic processes in oocytes, negatively impacting embryonic development [28].

- Mitochondrial bioenergetic dysfunction lowers oocyte fertilization potential, reducing the success rate of in vitro fertilization (IVF).
- Nutraceutical and pharmacological therapies aimed at enhancing mitochondrial activity show promise in improving oocyte quality and reproductive outcomes [29].

By restoring mitochondrial function through innovative therapeutic approaches, infertility treatments can be significantly improved, offering new prospects for reproductive medicine.

Female infertility is currently one of the most pressing medical and biological issues worldwide, with an incidence rate of 10–15% [29]. Reproductive health disorders, particularly a decline in oocyte quality and ovarian dysfunction, are often associated with mitochondrial dysfunction [32]. Mitochondria serve as the primary source of energy within cells, and their proper function is essential for maintaining the physiological activity of oocytes [3]. Consequently, mitochondrial dysfunction is now considered one of the key pathogenetic mechanisms of infertility.

According to the World Health Organization, every tenth woman of reproductive age faces infertility [31]. The primary causes of this condition include endocrine disorders, genetic factors, environmental influences, and metabolic diseases [5]. Furthermore, contemporary research confirms the impact of mitochondrial dysfunction on oocyte quality, demonstrating its critical role in ovulation and fertilization potential [28].

Mitochondria are the principal organelles responsible for energy metabolism in oocytes, and their optimal function ensures normal oocyte development and genetic stability [7]. Studies have shown that mitochondrial DNA (mtDNA) mutations and the heightened sensitivity of mitochondria to oxidative stress contribute to the decline in oocyte quality [8]. Thus, mitochondrial dysfunction not only leads to energy

deficiencies in oocytes but also negatively affects their genetic stability [9].

The objective of this literature review is to examine the role of mitochondrial dysfunction in female infertility, analyze its significance in the pathogenesis of the condition, and explore innovative therapeutic approaches aimed at correcting this issue. The review focuses on modern molecular-biological research and clinical applications, assessing the impact of mitochondria on oocyte function and reproductive health [10].

Mitochondria and Their Role in Oocyte Function and Infertility

Mitochondria serve as the primary energy source for normal oocyte development and function. Research indicates that mitochondrial dysfunction in oocytes has a detrimental impact on their quality and fertilization potential [15].

- Mitochondria play a crucial role in the metabolic activity of oocytes. ATP, produced by mitochondria, is essential for ovulation, oocyte maturation, and the fertilization process with spermatozoa [16].
- Mitochondrial DNA (mtDNA) mutations can disrupt normal oocyte function, leading to abnormal embryonic development. These mutations can be detected through specialized mitochondrial diagnostic techniques [17].
- Oxidative stress significantly affects mitochondrial function, reducing ATP production in oocytes. As a result, oocytes suffer from energy deficiency, which negatively impacts their viability and reproductive potential [18].
- Age-related mitochondrial changes contribute to a decline in oocyte quality. With aging, mtDNA mutations accumulate, and resistance to oxidative stress decreases, impairing mitochondrial function in oocytes [19].

Given these findings, improving mitochondrial function is a critical aspect of restoring reproductive health and treating infertility. The following section will explore innovative therapeutic approaches aimed at enhancing mitochondrial activity, including mitochondrial restoration techniques, antioxidant therapy, and mitochondrial donation strategies.

Key Functions of Mitochondria in Oocytes

Mitochondria are vital organelles responsible for energy production and maintaining metabolic homeostasis in cells. Their primary functions include:

- 1. Energy supply (ATP production)** – Oxidative phosphorylation in mitochondria generates the energy required for oocyte function and maturation.
- 2. Regulation of oxidative stress** – Mitochondria modulate the levels of reactive oxygen species (ROS), ensuring cellular antioxidant defense mechanisms.
- 3. Control of apoptosis (programmed cell death)** – Mitochondria regulate the elimination of improperly developed or damaged oocytes.
- 4. Storage and transmission of genetic information** – mtDNA is maternally inherited and plays a crucial role in determining oocyte quality and reproductive success [20].

Understanding the role of mitochondrial function in oocyte development and fertilization is essential for advancing infertility treatments. The next section will provide an in-depth analysis of therapeutic strategies designed to restore mitochondrial activity and improve reproductive outcomes.

Modern Diagnostic Approaches for Mitochondrial Dysfunction in Female Infertility

Currently, extensive research is being conducted on

innovative therapeutic strategies aimed at restoring mitochondrial function to correct female infertility. The following section provides a detailed overview of these therapeutic approaches.

Diagnostic Methods for Mitochondrial Dysfunction in Infertility

Several advanced diagnostic techniques have been developed to assess mitochondrial dysfunction and infertility-related conditions. These methods help evaluate the energy status, metabolism, and genetic structure of oocytes and other reproductive cells.

Biochemical Analyses

Biochemical tests serve as the primary diagnostic method for evaluating mitochondrial energy production capacity and identifying metabolic abnormalities.

- **ATP Level Measurement** – Assessing the amount of adenosine triphosphate (ATP) produced by mitochondria is crucial for determining oocyte quality.
- **Reactive Oxygen Species (ROS) Quantification** – This test measures oxidative stress levels, as excessive ROS is a key indicator of mitochondrial dysfunction.
- **Lactate and Pyruvate Analysis** – This method is essential for evaluating the balance between aerobic and anaerobic metabolism [30].

Molecular-Genetic Analysis

Molecular-genetic techniques are used to identify mitochondrial DNA (mtDNA) mutations, deletions, and replication disorders:

- **Polymerase Chain Reaction (PCR) and Sequencing** – Detects mitochondrial DNA mutations and assesses their impact on oocyte quality.
- **mtDNA Copy Number Analysis** – Research indicates that a decrease in mtDNA copy number negatively affects oocyte fertilization potential [31].

Mitochondrial Functional Assessment in Oocytes

Several advanced techniques have been developed to evaluate mitochondrial activity in oocytes:

- **Membrane Potential and Mitochondrial Function Assessment**
 - **JC-1 or TMRE Dyes** – Fluorescent dyes used to measure mitochondrial membrane potential, allowing differentiation between healthy and damaged mitochondria.
 - **Respiratory Activity Analysis** – Evaluates oxygen consumption rate and mitochondrial electron transport chain function.
- **Structural and Functional Mitochondrial Analysis**
 - **Electron Microscopy (EM)** – Examines the structure and internal composition of mitochondria, including the shape and density of mitochondrial cristae.
 - **Western Blot and Immunoblot Analysis** – Identifies mitochondrial biomarkers and their metabolic activity [32].

Innovative Technologies for Diagnosing Infertility and Mitochondrial Dysfunction

- **Metabolomics and Oocyte Metabolism Analysis**
 - **Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)** and **Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy** – Identifies metabolic changes in oocytes and follicular fluid.
 - **Single-cell RNA Sequencing** – Evaluates mitochondrial activity and transcriptional changes in oocytes [33].
- **Fluorescent and Confocal Microscopy**
 - **Live-cell Imaging** – Enables real-time monitoring of mitochondrial dynamics and movement in oocytes.

- Oxygenation Analysis
 - SeaHorse Respirometry – Measures mitochondrial oxygen consumption rate and bioenergetic activity.

These diagnostic methods are crucial for detecting mitochondrial dysfunction at an early stage and developing effective treatment strategies to improve female reproductive health.

Female infertility is currently one of the most pressing medical and biological issues worldwide, with an incidence rate of 10–15% [29]. Reproductive health disorders, particularly a decline in oocyte quality and ovarian dysfunction, are often associated with mitochondrial dysfunction [32]. Mitochondria serve as the primary source of energy within cells, and their proper function is essential for maintaining the physiological activity of oocytes [3]. Consequently, mitochondrial dysfunction is now considered one of the key pathogenetic mechanisms of infertility.

According to the World Health Organization, every tenth woman of reproductive age faces infertility [31]. The primary causes of this condition include endocrine disorders, genetic factors, environmental influences, and metabolic diseases [5]. Furthermore, contemporary research confirms the impact of mitochondrial dysfunction on oocyte quality, demonstrating its critical role in ovulation and fertilization potential [28].

Mitochondria are the principal organelles responsible for energy metabolism in oocytes, and their optimal function ensures normal oocyte development and genetic stability [7]. Studies have shown that mitochondrial DNA (mtDNA) mutations and the heightened sensitivity of mitochondria to oxidative stress contribute to the decline in oocyte quality [8]. Thus, mitochondrial dysfunction not only leads to energy deficiencies in oocytes but also negatively affects their genetic stability [9].

The objective of this literature review is to examine the role of mitochondrial dysfunction in female infertility, analyze its significance in the pathogenesis of the condition, and explore innovative therapeutic approaches aimed at correcting this issue. The review focuses on modern molecular-biological research and clinical applications, assessing the impact of mitochondria on oocyte function and reproductive health [10].

Mitochondria and Their Role in Oocyte Function and Infertility

Mitochondria serve as the primary energy source for normal oocyte development and function. Research indicates that mitochondrial dysfunction in oocytes has a detrimental impact on their quality and fertilization potential [15].

- Mitochondria play a crucial role in the metabolic activity of oocytes. ATP, produced by mitochondria, is essential for ovulation, oocyte maturation, and the fertilization process with spermatozoa [16].
- Mitochondrial DNA (mtDNA) mutations can disrupt normal oocyte function, leading to abnormal embryonic development. These mutations can be detected through specialized mitochondrial diagnostic techniques [17].
- Oxidative stress significantly affects mitochondrial function, reducing ATP production in oocytes. As a result, oocytes suffer from energy deficiency, which negatively impacts their viability and reproductive potential [18].
- Age-related mitochondrial changes contribute to a decline in oocyte quality. With aging, mtDNA mutations accumulate, and resistance to oxidative stress decreases, impairing mitochondrial function in oocytes [19].

Given these findings, improving mitochondrial function is a critical aspect of restoring reproductive health and treating infertility. The following section will explore innovative therapeutic approaches aimed at enhancing mitochondrial activity, including mitochondrial restoration techniques, antioxidant therapy, and mitochondrial donation strategies.

Key Functions of Mitochondria in Oocytes

Mitochondria are vital organelles responsible for energy production and maintaining metabolic homeostasis in cells. Their primary functions include:

- 1. Energy supply (ATP production)** – Oxidative phosphorylation in mitochondria generates the energy required for oocyte function and maturation.
- 2. Regulation of oxidative stress** – Mitochondria modulate the levels of reactive oxygen species (ROS), ensuring cellular antioxidant defense mechanisms.
- 3. Control of apoptosis (programmed cell death)** – Mitochondria regulate the elimination of improperly developed or damaged oocytes.
- 4. Storage and transmission of genetic information** – mtDNA is maternally inherited and plays a crucial role in determining oocyte quality and reproductive success [20].

Understanding the role of mitochondrial function in oocyte development and fertilization is essential for advancing infertility treatments. The next section will provide an in-depth analysis of therapeutic strategies designed to restore mitochondrial activity and improve reproductive outcomes.

Modern Diagnostic Approaches for Mitochondrial Dysfunction in Female Infertility

Currently, extensive research is being conducted on innovative therapeutic strategies aimed at restoring mitochondrial function to correct female infertility. The following section provides a detailed overview of these therapeutic approaches.

Diagnostic Methods for Mitochondrial Dysfunction in Infertility

Several advanced diagnostic techniques have been developed to assess mitochondrial dysfunction and infertility-related conditions. These methods help evaluate the energy status, metabolism, and genetic structure of oocytes and other reproductive cells.

Biochemical Analyses

Biochemical tests serve as the primary diagnostic method for evaluating mitochondrial energy production capacity and identifying metabolic abnormalities.

- **ATP Level Measurement** – Assessing the amount of adenosine triphosphate (ATP) produced by mitochondria is crucial for determining oocyte quality.
- **Reactive Oxygen Species (ROS) Quantification** – This test measures oxidative stress levels, as excessive ROS is a key indicator of mitochondrial dysfunction.
- **Lactate and Pyruvate Analysis** – This method is essential for evaluating the balance between aerobic and anaerobic metabolism [30].

Molecular-Genetic Analysis

Molecular-genetic techniques are used to identify mitochondrial DNA (mtDNA) mutations, deletions, and replication disorders:

- **Polymerase Chain Reaction (PCR) and Sequencing** – Detects mitochondrial DNA mutations and assesses their impact on oocyte quality.

- mtDNA Copy Number Analysis – Research indicates that a decrease in mtDNA copy number negatively affects oocyte fertilization potential [31].

Mitochondrial Functional Assessment in Oocytes

Several advanced techniques have been developed to evaluate mitochondrial activity in oocytes:

- Membrane Potential and Mitochondrial Function Assessment
 - JC-1 or TMRE Dyes – Fluorescent dyes used to measure mitochondrial membrane potential, allowing differentiation between healthy and damaged mitochondria.
 - Respiratory Activity Analysis – Evaluates oxygen consumption rate and mitochondrial electron transport chain function.
- Structural and Functional Mitochondrial Analysis
 - Electron Microscopy (EM) – Examines the structure and internal composition of mitochondria, including the shape and density of mitochondrial cristae.
 - Western Blot and Immunoblot Analysis – Identifies mitochondrial biomarkers and their metabolic activity [32].

Recent Research on Mitochondrial Dysfunction and Infertility

In recent years, several important scientific studies have been conducted to evaluate the effectiveness of mitochondrial restoration therapies in improving oocyte quality and treating infertility.

Key Research Areas:

- Mitochondrial DNA Mutations and Oocyte Quality
 - Studies have demonstrated that mtDNA mutations impair ATP production in oocytes, leading to reduced fertilization potential [37].
 - Age-related mitochondrial dysfunction negatively affects oocyte maturation and fertilization [38].
- Effectiveness of Antioxidant Therapy
 - Research confirms that CoQ10 supplementation enhances ATP production in oocytes and improves fertilization rates [39].

- Melatonin's antioxidant properties protect oocytes from oxidative stress [40,41].

Mitochondrial Transfer and Nuclear Donation Techniques

- Mitochondrial replacement therapy (MRT) helps restore mitochondrial function in oocytes [42].
- Cytoplasmic transfer improves oocyte quality in older women [43,44].
- Stem Cell Therapy and Mitochondrial Restoration
 - Mesenchymal stem cells (MSCs) can restore ovarian function and enhance mitochondrial activity in oocytes [45,46].
 - Mitochondrial transplantation into oocytes can correct mitochondrial dysfunction [47,48].

Conclusion

Mitochondrial dysfunction plays a critical role in the pathogenesis of female infertility. Recent research confirms the importance of mitochondria in determining oocyte quality. Mutations in mitochondrial DNA (mtDNA), energy production deficiencies, and oxidative stress contribute to decreased fertilization potential and reproductive complications.

Analysis suggests that mitochondrial abnormalities in oocytes are not only linked to infertility but also to abnormal embryonic development and pregnancy loss. Therefore, therapeutic approaches aimed at correcting mitochondrial dysfunction present new opportunities for infertility treatment.

Mitochondrial dysfunction is increasingly recognized as a key factor in female infertility, and modern medicine is exploring various innovative solutions to address this challenge. Antioxidant therapy, mitochondrial transplantation, gene editing, and cell therapy are among the promising strategies. Ongoing scientific investigations aim to optimize these therapies and integrate them into clinical practice. In the future, mitochondrial-targeted treatments are expected to play a significant role in enhancing reproductive health. Expanding research efforts and ensuring the clinical applicability of these therapeutic strategies will be essential.

References

1. Kansaku K, Munakata Y, Itami N, Shirasuna K, Kuwayama T, Iwata H. Mitochondrial dysfunction in cumulus-oocyte complexes increases cell-free mitochondrial DNA. *J Reprod Dev.* 2018 Jun 22;64(3):261-266. <https://doi.org/10.1262/jrd.2018-012>.
2. Lin X, Dai Y, Tong X, Xu W, Huang Q, Jin X, Li C, Zhou F, Zhou H, Lin X, Huang D, Zhang S. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. *Redox Biol.* 2020 Feb;30:101431. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101431>.
3. Seli E, Wang T, Horvath TL. Mitochondrial unfolded protein response: a stress response with implications for fertility and reproductive aging. *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.048>.
4. Trujillo M, Odle AK, Aykin-Burns N, Allen AR. Chemotherapy induced oxidative stress in the ovary: drug-dependent mechanisms

and potential interventions[†]. *Biol Reprod.* 2023 Apr 11;108(4):522-537. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioac222>.

5. Marei WFA, Van den Bosch L, Pintelon I, Mohey-Elsaeed O, Bols PEJ, Leroy JLMR. Mitochondria-targeted therapy rescues development and quality of embryos derived from oocytes matured under oxidative stress conditions: a bovine in vitro model. *Hum Reprod.* 2019 Oct 2;34(10):1984-1998. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez161>.

6. Zhao YK, Gao YN, Wang LC, Wang J, Wang GJ, Wu HL. Correlation between abnormal energy metabolism of ovarian granulosa cells and in vitro fertilization-embryo transfer outcomes in patients with polycystic ovary syndrome and obesity. *J Ovarian Res.* 2023 Jul 21;16(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01204-3>.

7. Zhang XY, Xiong YM, Tan YJ, Wang L, Li R, Zhang Y, Liu XM, Lin XH, Jin L, Hu YT, Tang ZH, Wu ZM, Yin FH, Wang ZQ, Xiao Y, Sheng JZ, Huang HF. Melatonin rescues impaired

penetration ability of human spermatozoa induced by mitochondrial dysfunction. *Reproduction*. 2019 Nov; 158(5):465-475. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0231>.

8. Jiang Z, Shi C, Han H, Wang Y, Liang R, Chen X, Shen H. Mitochondria-related changes and metabolic dysfunction in low prognosis patients under the POSEIDON classification. *Hum Reprod*. 2021 Oct 18;36(11):2904-2915. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab203>.

9. Ren L, Wang Z, An L, Zhang Z, Tan K, Miao K, Tao L, Cheng L, Zhang Z, Yang M, Wu Z, Tian J. Dynamic comparisons of high-resolution expression profiles highlighting mitochondria-related genes between in vivo and in vitro fertilized early mouse embryos. *Hum Reprod*. 2015 Dec;30(12):2892-911. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev228>.

10. Feuer SK, Liu X, Donjacour A, Lin W, Simbulan RK, Giritharan G, Piane LD, Kolahi K, Ameri K, Maltepe E, Rinaudo PF. Use of a mouse in vitro fertilization model to understand the developmental origins of health and disease hypothesis. *Endocrinology*. 2014 May; 155(5):1956-69. <https://doi.org/10.1210/en.2013-2081>.

11. Anvarova Sh.A., Shukurov F.I., Tulametova Sh.A. Innovative methods for solving the problem of female infertility associated with endocrine disorders. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(5):706-719. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.

12. Gualtieri R, Kalthur G, Barbato V, Di Nardo M, Adiga SK, Talevi R. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress Caused by Cryopreservation in Reproductive Cells. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 24;10(3):337. <https://doi.org/10.3390/antiox10030337>.

13. Lin X, Dai Y, Tong X, Xu W, Huang Q, Jin X, Li C, Zhou F, Zhou H, Lin X, Huang D, Zhang S. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. *Redox Biol*. 2020 Feb;30:101431. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101431>.

14. Gong Y, Luo S, Fan P, Zhu H, Li Y, Huang W. Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Dec 7;18(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00677-x>.

15. Ding ZM, Chen YW, Wang YS, Ahmad MJ, Yang SJ, Duan ZQ, Liu M, Yang CX, Xiong JJ, Liang AX, Huo LJ. Gossypol exposure induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress during mouse oocyte in vitro maturation. *Chem Biol Interact*. 2021 Oct 1;348:109642. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109642>.

16. Seli E, Wang T, Horvath TL. Mitochondrial unfolded protein response: a stress response with implications for fertility and reproductive aging. *Fertil Steril*. 2019

Feb;111(2):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.048>.

17. Ritchie C, Ko EY. Oxidative stress in the pathophysiology of male infertility. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13581. <https://doi.org/10.1111/and.13581>.

18. Lin X, Dai Y, Tong X, Xu W, Huang Q, Jin X, Li C, Zhou F, Zhou H, Lin X, Huang D, Zhang S. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. *Redox Biol*. 2020 Feb;30:101431. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101431>.

19. Homer HA. Understanding oocyte ageing: can we influence the process as clinicians? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021 Jun 1;33(3):218-224. [doi: 10.1097/GCO.0000000000000708](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000708).

20. Yao X, Lu Q, Wu Y, Liu J, Liu N, Huang X, Xu C. Effect of Elamipretide on the Vitrication of Mouse Ovarian Tissue by Freezing. *Biopreserv Biobank*. 2024 Dec;22(6):600-608. <https://doi.org/10.1089/bio.2023.0078>.

21. Zhao YK, Gao YN, Wang LC, Wang J, Wang GJ, Wu HL. Correlation between abnormal energy metabolism of ovarian granulosa cells and in vitro fertilization-embryo transfer outcomes in patients with polycystic ovary syndrome and obesity. *J Ovarian Res*. 2023 Jul 21;16(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01204-3>.

22. Li XZ, Yi LT, Sun QY, Xu CL, Yin S. Flavopiridol inhibits oocyte maturation, reduces oocyte quality and blocks cumulus cell function. *Toxicol Lett*. 2024 Nov;401:44-54. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2024.09.002>.

23. Gao W, Jin Y, Hao J, Huang S, Wang D, Quan F, Zhang M, Zhang J, Ren W, Yu X. Hydroxyurea affects in vitro porcine oocyte maturation through increased apoptosis and oxidative stress. *Biosci Rep*. 2021 Apr 30;41(4):BSR20203091. <https://doi.org/10.1042/BSR20203091>.

24. Marei WFA, Van Raemdonck G, Baggerman G, Bols PEJ, Leroy JLMR. Proteomic changes in oocytes after in vitro maturation in lipotoxic conditions are different from those in cumulus cells. *Sci Rep*. 2019 Mar 6;9(1):3673. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40122-7>.

25. Meng X, Dai X, Huang J, Han T, Liao X, Cheng K, Sun X, Xie Q, Sun P, Zhou X. The influence of male HBV infection on sperm quality, embryonic development, and assisted reproductive outcomes. *Hum Reprod*. 2024 Jan 5;39(1):43-52. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead235>.

26. Marei WFA, Van den Bosch L, Pintelon I, Mohey-Elsaeed O, Bols PEJ, Leroy JLMR. Mitochondria-targeted therapy rescues development and quality of embryos derived from oocytes matured under oxidative stress conditions: a bovine in vitro model. *Hum Reprod*. 2019 Oct 2;34(10):1984-1998. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez161>.

27. Zhao H, Zhao Y, Li T, Li M, Li J, Li R, Liu P, Yu Y, Qiao J. Metabolism alteration in follicular niche: The nexus among intermediary metabolism, mitochondrial function, and classic polycystic ovary syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2015 Sep;86:295-307. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed>.
28. Siemers KM, Klein AK, Baack ML. Mitochondrial Dysfunction in PCOS: Insights into Reproductive Organ Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 23;24(17):13123. <https://doi.org/10.3390/ijms241713123>.
29. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):840-847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>.
30. Liu Y, Jiang JJ, Du SY, Mu LS, Fan JJ, Hu JC, Ye Y, Ding M, Zhou WY, Yu QH, Xia YF, Xu HY, Shi YJ, Qian SW, Tang Y, Li W, Dang YJ, Dong X, Li XY, Xu CJ, Tang QQ. Artemisinins ameliorate polycystic ovarian syndrome by mediating LONP1-CYP11A1 interaction. *Science*. 2024 Jun 14;384(6701):eadk5382. <https://doi.org/10.1126/science.adk5382>.
31. Camajani E, Feraco A, Verde L, Moriconi E, Marchetti M, Colao A, Caprio M, Muscogiuri G, Barrea L. Ketogenic Diet as a Possible Non-pharmacological Therapy in Main Endocrine Diseases of the Female Reproductive System: A Practical Guide for Nutritionists. *Curr Obes Rep*. 2023 Sep;12(3):231-249. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00516-1>.
32. Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Aug 16;17(1):67. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0509-4>.
33. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 2021 Jul 14;162(2):R19-R33. <https://doi.org/10.1530/REP-21-0022>.
34. Wang L, Wang H, Luo J, Xie T, Mor G, Liao A. Decorin promotes decidual M1-like macrophage polarization via mitochondrial dysfunction resulting in recurrent pregnancy loss. *Theranostics*. 2022 Oct 17;12(17):7216-7236. <https://doi.org/10.7150/thno.78467>.
35. Tesarik J, Galan-Lazaro M, Mendoza-Tesarik R. Ovarian Aging: Molecular Mechanisms and Medical Management. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 29;22(3):1371. <https://doi.org/10.3390/ijms22031371>.
36. Umehara T, Winstanley YE, Andreas E, Morimoto A, Williams EJ, Smith KM, Carroll J, Febbraio MA, Shimada M, Russell DL, Robker RL. Female reproductive life span is extended by targeted removal of fibrotic collagen from the mouse ovary. *Sci Adv*. 2022 Jun 17;8(24):eabn4564. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abn4564>.
37. Yi S, Zheng B, Zhu Y, Cai Y, Sun H, Zhou J. Melatonin ameliorates excessive PINK1/Parkin-mediated mitophagy by enhancing SIRT1 expression in granulosa cells of PCOS. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;319(1):E91-E101. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00006.2020>.
38. Huang JC, Duan CC, Jin S, Sheng CB, Wang YS, Yue ZP, Guo B. HB-EGF induces mitochondrial dysfunction via estrogen hypersecretion in granulosa cells dependent on cAMP-PKA-JNK/ERK-Ca²⁺-FOXO1 pathway. *Int J Biol Sci*. 2022 Feb 28;18(5):2047-2059. <https://doi.org/10.7150/ijbs.69343>.
39. Yoh K, Ikeda K, Horie K, Inoue S. Roles of Estrogen, Estrogen Receptors, and Estrogen-Related Receptors in Skeletal Muscle: Regulation of Mitochondrial Function. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 17;24(3):1853. .
40. Wang X, Yang J, Li H, Mu H, Zeng L, Cai S, Su P, Li H, Zhang L, Xiang W. miR-484 mediates oxidative stress-induced ovarian dysfunction and promotes granulosa cell apoptosis via SESN2 downregulation. *Redox Biol*. 2023 Jun;62:102684. .
41. Park S, Ham J, Yang C, Park W, Park H, An G, Song J, Hong T, Park SJ, Kim HS, Song G, Lim W. Melatonin inhibits endometriosis development by disrupting mitochondrial function and regulating tRNAs. *J Pineal Res*. 2023 Jan;74(1):e12842. .
42. Ferreira AF, Soares M, Almeida-Santos T, Ramalho-Santos J, Sousa AP. Aging and oocyte competence: A molecular cell perspective. *WIREs Mech Dis*. 2023 Sep-Oct;15(5):e1613. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1613>.
43. Hu J, Xu W, Yang H, Mu L. Uric acid participating in female reproductive disorders: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Apr 27;19(1):65. .
44. Xie C, Lu H, Zhang X, An Z, Chen T, Yu W, Wang S, Shang D, Wang X. Mitochondrial abnormality in ovarian granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep*. 2024 Feb;29(2):27. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13150>.
45. Farnezi HCM, Goulart ACX, Santos AD, Ramos MG, Penna MLF. Three-parent babies: Mitochondrial replacement therapies. *JBRA Assist Reprod*. 2020 May 1;24(2):189-196. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190086>.
46. Mohan UP, P B TP, Iqbal STA, Arunachalam S. Mechanisms of doxorubicin-mediated reproductive toxicity - A review. *Reprod Toxicol*. 2021 Jun;102:80-89. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.04.003>.
47. Wang YS, Li BY, Xing YF, Huang JC, Chen ZS, Yue L, Zou YG, Guo B. Puerarin Ameliorated PCOS through Preventing Mitochondrial Dysfunction Dependent on the Maintenance of Intracellular Calcium Homeostasis. *J Agric Food Chem*. 2024 Feb 14;72(6):2963-2976. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c06361>.
48. Wang Y, Li SH, Yang SJ, Li XQ, Liu L, Ma X, Niu D, Duan X. Exposure to phenanthrene affects oocyte meiosis by inducing mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. *Cell Prolif*. 2023 Jan;56(1):e13335.

Miokarditdan so'ng homilador ayollarni boshqarishni optimallashtirish: prognoz mezonlari va taktikasi

Sharipova Feruza Xayrullaevna, Mustaqil izlanuvchi, RIO va BSIATMTSHF, Akusher ginekolog
An Andrey Vladimirovich, TTA Akusherlik ginekologiya kafedrası dotsenti, t.f.d.

Annotatsiya

Kirish: Homiladorlik davrida miokardit ona va homila salomatligi uchun jiddiy xavf tug'diradi, ko'pincha mavjud yurak-qon tomir tizimi buzilishlarini yanada og'irlashtiradi va salbiy oqibatlariga olib keladi. Hozirgi kunda yurak-qon tomir kasalliklarini davolashda erishilgan yutuqlarga qaramay, miokardit bilan asoratlangan homiladorlikni boshqarish bo'yicha aniq klinik ko'rsatmalar hali ham yetarli emas.

Tadqiqot maqsadi: Miokardit bilan kasallangan ayollarda homiladorlikning salbiy oqibatlarini bashorat qilish mezonlarini aniqlash, ona hamda perinatal natijalarni yaxshilash uchun optimallashtirilgan boshqaruv strategiyalarini ishlab chiqish.

Usullar: Miokardit tashxisi qo'yilgan 74 nafar homilador ayollar orasida ambulatoriya kartalarining retrospektiv tahlili va prospektiv kuzatuv tadqiqoti o'tkazildi. Klinik, gemodinamik va biokimyoviy ko'rsatkichlar baholandi hamda xavf darajasini aniqlash uchun prognoz matritsasi ishlab chiqildi.

Natijalar: Tadqiqotda yurak urish tezligining oshishi ($r=0,45$, $p<0,01$), sistolik qon bosimi ($r=0,40$, $p<0,05$), Troponin I ($r=0,50$, $p<0,01$), BNP (B tipdagi natriyuretik peptid) darajasi ($r=0,55$, $p<0,01$) va homiladorlikning salbiy oqibatlari o'rtasida sezilarli bog'liqliklarni aniqlandi. Xususan, muddatidan oldin tug'ish 25 %, chaqaloqlarning kam vazni 18,8 % va chaqaloqlarni intensiv parvarish bo'limiga yotqizish 15,6 % holatlarda kuzatildi. Ishlab chiqilgan prognostik matritsa yuqori xavfli homiladorliklarni samarali aniqladi va individual boshqaruv strategiyalarini ishlab chiqish imkonini berdi.

Xulosa: Klinik, gemodinamik va biokimyoviy ko'rsatkichlarni prognostik matritsaga kiritish miokardit bilan og'rikan homilador ayollarda xavf darajasini baholash uchun qimmatli vosita hisoblanadi. Natijalarni optimallashtirishda ko'p tarmoqli yondashuv va zamonaviy tasvirlash usullari muhim ahamiyatga ega. Ushbu natijalarni tasdiqlash va standartlashtirilgan klinik ko'rsatmalarni ishlab chiqish uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarur.

Kalit so'zlar: Miokardit, homiladorlik, prognostik mezonlar, onalik natijalari, perinatal natijalar, yurak-qon tomir kasalliklari, xavf stratifikatsiyasi

Muqaddima

Homilador ayollarda yurak-qon tomir tizimining normal ishlashining buzilishi katta qiyinchilik tug'diradi, chunki yurak-qon tomir kasalliklari (YUQTK) homilador ayollarda eng keng tarqalgan ekstragenital kasalliklar guruhi bo'lib, onalar va perinatal o'limning asosiy sabablaridan biridir. Yurak-qon tomir kasalliklari homilador ayollarda ekstragenital patologiyaning 80% gacha uchraydi, bu esa yo'ldosh yetishmovchiligi, surunkali bachadon ichi gipoksiyasi va homila o'sishining cheklanishi kabi asoratlarga olib keladi (Ignatko et al., 2016). Ushbu holatlar onalik va perinatal natijalarni yaxshilash uchun optimallashtirilgan boshqaruv strategiyalarini ishlab chiqish zarurligini ko'rsatadi.

Homiladorlik davrida hatto sog'lom ayollar ham gemodinamik jihatdan sezilarli o'zgarishlarga duchor bo'ladi, chunki ularning organizmi homiladorlik va tug'ish paytida kuchaygan talablarga moslashadi. Ushbu o'zgarishlar miokardit kabi oldindan mavjud bo'lgan yurak-qon tomir kasalliklari bo'lgan ayollarda yanada aniqroq namoyon bo'ladi, bu yerda homiladorlik mavjud disfunktsiyani kuchaytirishi mumkin, bu esa ona va homila uchun xavflarni oshiradi (Smith et al., 2020). Miokardit, ayniqsa gripp, o'tkir respirator infeksiyalar va pnevmoniyadan keyin homiladorlikning salbiy oqibatlari uchun muhim xavf omili bo'lib qolmoqda (Johnson et al., 2021).

Miokarditni boshdan kechirgan homilador ayollar uchun prognostik mezonlarni aniqlash va tasdiqlash hamda samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqish zarurati mavjud. Yurak-qon tomir tibbiyoti sohasidagi yutuqlarga qaramay, ushbu yuqori xavfli homiladorliklarni olib borishga xos bo'lgan klinik ko'rsatmalarda bo'shliq saqlanib qolmoqda (Miller et al., 2019). Hozirgi adabiyotlarda homilador ayollarda miokardit belgilari ko'pincha o'ziga xos xususiyatga ega emasligi, bu esa erta tashxis qo'yish va aralashuvni qiyinlashtirishi ko'rsatilgan. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, homiladorlik miokardit belgilarini kuchaytirishi, ona va homilaning og'ir asoratlarga, jumladan, surunkali bachadon ichi gipoksiyasi va homila o'sishining kechikishiga olib kelishi mumkin (Lee et al., 2022).

So'nggi tadqiqotlar yurak-qon tomir kasalliklari bo'lgan homilador ayollarni olib borishda optimal natijalarni ta'minlash uchun kardiologiya, akusherlik va neonatologiyani birlashtirgan holda multidissiplinar yondashuvning muhimligini ta'kidlaydi (Davis et al., 2020). Ushbu yondashuv tug'ruqdan oldingi kompleks parvarish, yurak-qon tomir disfunktsiyasini erta aniqlash va homiladorlik davrida miokardit bilan bog'liq xavflarni kamaytirish uchun moslashtirilgan terapevtik strategiyalarni o'z ichiga oladi. **Bundan tashqari,**

homilador ayollarda miokarditni erta aniqlash va monitoring qilishda exokardiografiya va MRT kabi ilg'or tasvirlash usullarining roli tobora ko'proq e'tirof etilmoqda (Brown et al., 2023).

Tadqiqotning maqsadi

Tadqiqotning maqsadi miokarditni boshdan kechirgan ayollarda homiladorlik kechishining prognostik mezonlarini aniqlash va homiladorlik davrida homiladorlikdan oldingi tayyorgarlik va olib borish taktikasini ishlab chiqishdan iborat. Ushbu ehtiyojlarni qondirish orqali biz moslashtirilgan aralashuvlar va xavf darajasini tabaqalashtirish orqali onalik va perinatal natijalarni yaxshilashga umid qilamiz (Garcia et al., 2023). Tadqiqot quyidagi aniq maqsadlarga qaratilgan bo'ladi:

- Miokardit bilan og'rikan homilador ayollarning ambulator kartalarini retrospektiv tahlil qilish.
- Miokarditdan keyin homilador ayollarning homiladorlik muddatiga qarab akusherlik holati va klinik-gemodinamik ko'rsatkichlarni baholash.
- Akusherlik ko'rsatkichlari va miokardit oqibatlari o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqliklarni aniqlash.
- Homiladorlikning og'ir kechishi va noxush oqibatlari xavfi yuqori bo'lgan ayollarni aniqlash uchun prognostik matritsani ishlab chiqish.
- Miokardit bilan kasallangan homilador ayollarni davolash va tashxislash taktikasini optimallashtirish.

Ushbu maqsadlarga erishish orqali tadqiqot miokardit bilan kasallangan homilador ayollarni klinik olib borishdagi mavjud bo'shliqlarni to'ldirishga qaratilgan bo'lib, pirovardida sog'liqni saqlash amaliyotchilari uchun dalillarga asoslangan ko'rsatmalarni ishlab chiqishga yordam beradi.

MATERIALLAR VA USULLAR

Tadqiqot dizayni

Ushbu tadqiqot ambulatoriya yozuvlarining retrospektiv tahlili va prospektiv kuzatuv tadqiqotidan iborat edi. Retrospektiv tahlil miokarditni boshdan kechirgan homilador ayollarning tibbiy yozuvlarini ko'rib chiqishni o'z ichiga oldi. Prospektiv kuzatuv tadqiqoti homiladorlik davrida miokardit bilan kasallangan 160 nafar homilador ayolni kuzatishni o'z ichiga oldi.

Aholini o'rganish

Tadqiqot birlamchi tibbiy-sanitariya yordami muassasalarida davolanayotgan homilador ayollar orasida o'tkazildi. Tadqiqotga miokardit tashxisi qo'yilgan jami 160 nafar homilador ayol kiritilgan. Kiritish va chiqarib tashlash mezonlari quyidagicha edi:

Ishtirok etish mezonlari:

- Miokardit tashxisi qo'yilgan homilador ayollar.
- 12-32 haftalik homiladorlik davridagi ayollar.
- Tadqiqotda ishtirok etish uchun rozilik berilgan.

Istisno mezonlari:

- Homiladorlikni murakkablashtiradigan boshqa og'ir ekstragenital kasalliklarning mavjudligi.
- Anamnezda tug'ma yurak kasalligi yoki surunkali yurak yetishmovchiligi.

- Tadqiqotda ishtirok etishga rozilik bermagan.

Ma'lumotlarni to'plash

Ma'lumotlar klinik tekshiruvlar, laboratoriya tekshiruvlari va vizualizatsiya tadqiqotlari orqali

quyidagicha to'plandi:

1. Klinik tekshiruvlar:
 - Umumiy jismoniy ko'rik.
 - Akusherlik tekshiruvi, jumladan, homila tubi balandligini o'lchash, homilaning yurak urish tezligi va homila harakatlarini baholash.
2. Instrumental tekshiruvlar:
 - Homilaning ahvoli va yo'ldosh funksiyasini baholash uchun kichik chanoqning ultratovush (UTT) va doppler tekshiruvi.
 - Yurak ritmini kuzatish va anormalliklarni aniqlash uchun elektrokardiografiya (EKG).
 - Yurak tuzilishi va faoliyatini baholash uchun exokardiografiya (ExoKG).
3. Laboratoriya tekshiruvlari:
 - Umumiy qon tahlili (UQT) va siydik tahlili.
 - Biokimyoviy testlar, shu jumladan, jigar funksional testlari, buyrak funksional testlari va qon zardobidagi elektrolitlar.
 - Troponin I va B tipdagi natriyuretik peptid (BNP) kabi miokard shikastlanishining o'ziga xos markerlari.
4. Statistik tahlil:
 - Ma'lumotlar statistik dasturlar (masalan, SPSS) yordamida tahlil qilindi.
 - Ma'lumotlarni umumlashtirish uchun tavsiflovchi statistik ma'lumotlardan foydalanildi.
 - Klinik, gemodinamik va biokimyoviy ko'rsatkichlar va homiladorlik natijalari o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash uchun korrelyatsion tahlil o'tkazildi.
 - Prognostik omillarni aniqlash uchun ko'p omilli regression tahlil o'tkazildi.

O'rganish tartibi

1. Retrospektiv tahlil:
 - Miokardit bilan og'rikan ayollarda homiladorlik natijalari to'g'risida tarixiy ma'lumotlarni to'plash uchun ambulatoriya yozuvlarini ko'rib chiqish.
2. Prospektiv kuzatishlar:
 - Tadqiqotga kiritilgan 160 nafar homilador ayolning muntazam monitoringi va kuzatuv.
 - Homiladorlikning turli bosqichlarida akusherlik holati va klinik-gemodinamik ko'rsatkichlarni baholash.
 - Homiladorlik natijalarini, shu jumladan, tug'ruq usuli, tug'ruq paytidagi asoratlar va neonatal natijalarni qayd etish.

Etik mulohazalar

- Tadqiqot protokoli Toshkent tibbiyot akademiyasining Institutsional ko'rib chiqish kengashi (IRB) tomonidan ko'rib chiqildi va tasdiqlandi.
- Tadqiqotga kiritishdan oldin barcha ishtirokchilardan xabardor qilingan rozilik olindi.
- Tadqiqot davomida bemor ma'lumotlarining maxfiyligi saqlandi.

Kutilayotgan natijalar

- Miokardit bilan og'rikan ayollarda homiladorlikning salbiy oqibatlarining asosiy prognostik mezonlarini aniqlash.
 - Miokardit bilan kasallangan homilador ayollar orasida xavf darajasini tabaqalashtirish uchun prognostik matritsani ishlab chiqish.
 - Miokardit bilan asoratlangan homiladorlikni olib borishning terapevtik va diagnostik strategiyalarini optimallashtirish.
- Ushbu vazifalarni tizimli ravishda hal qilish orqali

tadqiqot miokardit bilan kasallangan ayollarning klinik ko'rsatmalarini takomillashtirish va ona hamda perinatal salomatlik natijalarini yaxshilashga qaratilgan.

NATIJALAR

Bemorlar demografiyasi va dastlabki xususiyatlari

Tadqiqotda miokardit tashxisi qo'yilgan 160 nafar homilador ayol ishtirok etdi. Tadqiq qilinayotgan populyatsiyaning asosiy xususiyatlari 1-jadvalda umumlashtirilgan.

1-jadval

Tadqiqot guruhining asosiy xususiyatlari

Tavsiflar	Qiymatlar
Yoshi (yillar), o'rtacha ± Standart og'ish (SO)	28.5 ± 4.2
Tashxis qo'yilgandagi homiladorlik muddati (haftalar), o'rtacha ± SO	18.3 ± 3.7
Avvalgi homiladorliklar, n (%)	
Bepushtlar	50 (31.3%)
Qayta tug'uvchilar	110 (68.7%)
Miokardit turlari, n (%)	
Virusdan keyingi (postviral)	120 (75.0%)
Bakterial	30 (18.8%)
Boshqa sabablar	10 (6.3%)
Yondosh kasalliklar, n (%)	
Gipertoniya kasalligi	40 (25.0%)
Qandli diabet	20 (12.5%)
Kasalligi yo'q	100 (62.5%)

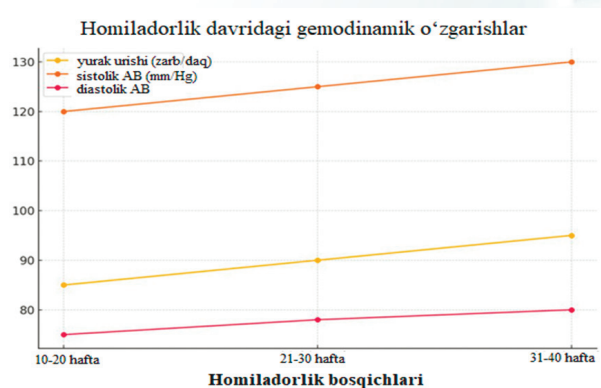
Klinik va gemodinamik o'zgarishlar

Klinik va gemodinamik ko'rsatkichlar homiladorlikning turli bosqichlarida baholandi. Natijalar 2-jadval va 1-rasmda keltirilgan.

2-jadval

Homiladorlikning turli bosqichlarida klinik va gemodinamik ko'rsatkichlar

Ko'rsatkichlar	12-20 hafta	21-30 hafta	31-40 weeks
Yurak urishi (zarba/daq), o'rtacha ± Standart og'ish (SO)	85 ± 10	90 ± 12	95 ± 15
Sistolik AB (mm/Hg), o'rtacha ± SO	120 ± 10	125 ± 12	130 ± 15
Diastolik AB (mmHg), o'rtacha ± SO	75 ± 8	78 ± 9	80 ± 10
Troponin I (ng/mL), o'rtacha ± SO	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.03
BNP (pg/mL), o'rtacha ± SO	50 ± 20	70 ± 25	90 ± 30



1-rasm. Homiladorlik davrida gemodinamik o'zgarishlar

Homiladorlik natijalari

Homiladorlik natijalari, shu jumladan tug'ruq usuli, tug'ruq paytidagi asoratlar va neonatal natijalar 3-jadvalda umumlashtirilgan.

3-jadval

Homiladorlik natijalari

Natijalar	Qiymatlar
Homilani qabul qilish usuli, n (%)	
Vaginal qabul qilish	90 (56.3%)
Kesarcha kesish amaliyoti	70 (43.7%)
Tug'ruq paytidagi asoratlar, n (%)	
Muddatidan oldingi tug'ruq	40 (25.0%)
Homila siqilishi	30 (18.8%)
Tug'ruqdan keying qon ketishi	20 (12.5%)
Neonatal natijalar, n (%)	
Kam vaznli homila (<2500g)	30 (18.8%)
5 daqiqada Apgar bahosi <7	20 (12.5%)
Chaqaloqlarni intensiv terapiya	
bo'limiga yotqizish	25 (15.6%)

Korrelyatsion tahlil

Klinik, gemodinamik va biokimyoviy ko'rsatkichlar va homiladorlik natijalari o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash uchun korrelyatsion tahlil o'tkazildi. Asosiy xulosalar 4-jadvalda keltirilgan.

4-jadval

Ko'rsatkichlar va homiladorlik natijalari o'rtasidagi bog'liqlik

Ko'rsatkichlar	Muddatidan oldingi tug'ruq	Kam vaznli homila	Chaqaloqlarni ITBga olish
Yurak urishi (zarb/daq)	0.45**	0.30*	0.35*
Sistolik AB (mmHg)	0.40*	0.25*	0.28*
Troponin I (ng/mL)	0.50**	0.40**	0.45**
BNP (pg/mL)	0.55**	0.45**	0.50**

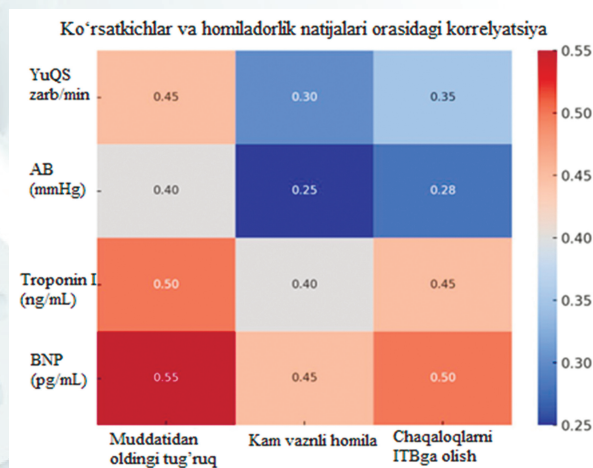
* Korrelyatsiya 0,05 darajasida ahamiyatli (2-tomonlama).

**Korrelyatsiya 0,01 darajasida ahamiyatli (2-tomonlama).

Prognostik matritsani ishlab chiqish

Korrelyatsion tahlil asosida homiladorlikning og'ir kechishi va noxush oqibatlari xavfi yuqori bo'lgan ayollarni aniqlash uchun prognostik matritsa ishlab chiqildi. Matritsa prognoz ko'rsatkichlari sifatida asosiy klinik, gemodinamik va biokimyoviy parametrlarni o'z ichiga oladi.

Davolash va diagnostika strategiyalarini optimallashtirish



2-rasm. Yuqori xavfli homiladorlik uchun prognoz matritsasi

Tadqiqotda miokardit bilan asoratlangan homiladorlikni olib borishning terapevtik va diagnostik strategiyalarini optimallashtirish masalalari ham o'rganilgan. Olingan natijalar bo'yicha tavsiyalar 5-jadvalda umumlashtirilgan.

5-jadval

Optimal boshqaruv strategiyalari

Strategiya	Tavsiyalar
Monitoring	Muntazam EKG va EXO
Dori-darmonlar	Beta-blokatorlardan foydalanish
Tug'ruqni rejalashtirish	Yuqori xavf holatlarida elektiv kesarcha kesish
Tug'ruqdan keyingi parvarish	48 soat davomida intensiv kuzatuv

Ushbu natijalar klinik va gemodinamik ko'rsatkichlar bilan homiladorlikning noxush oqibatlari o'rtasidagi sezilarli bog'liqlikni ko'rsatmoqda. Bu esa miokardit bilan og'irigan homilador ayollarda ona va chaqaloq salomatligini yaxshilash uchun kasallikni erta aniqlash va individual davolash usullarini qo'llashning muhimligini ta'kidlaydi.

MUHOKAMA

Tadqiqotning maqsadi miokardit bilan og'irigan ayollarda homiladorlikning salbiy oqibatlarini bashorat qilish mezonlarini aniqlash va onalik hamda perinatal natijalarni yaxshilash uchun boshqaruv strategiyalarini ishlab chiqishdan iborat. Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, yurak urishi tezligi, sistolik qon bosimi, troponin I va BNP darajasi kabi klinik va gemodinamik

ko'rsatkichlar homiladorlikning salbiy oqibatlari, jumladan, muddatidan oldingi tug'ruqlar, kam vazn bilan tug'ilish va NIKUga yotqizish bilan sezilarli darajada bog'liq. Ushbu parametrlar asosida prognostik matritsani ishlab chiqish xavf darajasini tabaqalashtirishga va terapevtik aralashuvlarni optimallashtirishga yordam beradi.

Mavjud adabiyotlar bilan taqqoslash

Bizning natijalarimiz yurak-qon tomir kasalliklari bo'lgan ayollarda homiladorlikning salbiy oqibatlari xavfi oshishini ta'kidlaydigan oldingi tadqiqotlarga mos keladi. Masalan, Smith va boshqalar (2020) tomonidan o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, homiladorlik paytida gemodinamik o'zgarishlar oldindan mavjud bo'lgan yurak-qon tomir kasalliklarini kuchaytiradi, bu esa ona va homila uchun xavflarni oshiradi. Xuddi shunday, Jonson va boshqalar (2021) miokardit, ayniqsa virusli infeksiyalardan keyin, erta tug'ruq va homila o'sishining cheklanishi kabi homiladorlik asoratlarga sezilarli hissa qo'shishini ta'kidladilar.

Troponin I va BNP darajasining oshishi va homiladorlikning salbiy oqibatlari o'rtasida biz aniqlagan sezilarli bog'liqliklar boshqa tadqiqotlar natijalariga mos keladi. Miokard shikastlanishining markeri bo'lgan troponin I miokardit bilan og'irigan homilador ayollarda noxush yurak-qon tomir hodisalarini bashorat qilishi ko'rsatilgan (Lee et al., 2022). Yurak stress va yurak yetishmovchiligini ko'rsatadigan BNP darajasining oshishi ham yurak kasalliklari bo'lgan ayollarda homiladorlikning yomon natijalari bilan bog'liq (Miller et al., 2019).

Klinik ahamiyati

Asosiy klinik, gemodinamik va biokimyoviy ko'rsatkichlarga asoslangan prognostik matritsani ishlab chiqish xavfi yuqori bo'lgan homiladorliklarni aniqlash imkonini beradi. Ushbu vosita klinik amaliyotda bebaho bo'lishi mumkin, bu esa sog'liqni saqlash mutaxassislariga boshqaruv strategiyalarini bemorlarning individual ehtiyojlariga moslashtirish imkonini beradi. Yuqori xavfli homiladorliklarni erta aniqlash o'z vaqtida aralashuvlarni amalga oshirish imkonini beradi, bu esa ona va chaqaloqning natijalarini sezilarli darajada yaxshilashi mumkin.

Miokardit bilan og'irigan homilador ayollarga yordam ko'rsatishni optimallashtirish uchun kardiologlar, akusherlar va neonatologlar ishtirokidagi ko'p tarmoqli menejment muhim ahamiyatga ega. Bunday yondashuv ona va homila salomatligini har tomonlama nazorat qilish va boshqarishni ta'minlaydi. Davis et al. (2020) yurak-qon tomir kasalliklari bo'lgan homilador ayollarni boshqarishda multidissiplinar yordamning muhimligini ta'kidladilar, bu bizning xulosalarimizga mos keladi.

Ilg'or vizualizatsiya usullari

Homilador ayollarda miokarditni erta aniqlash va nazorat qilishda ilg'or vizualizatsiya usullarining roli tobora ko'proq e'tirof etilmoqda. Exokardiografiya (ExoKG) va MRT yurak tuzilishi va faoliyatini baholashning muhim vositasi bo'lib, miokarditni tashxislash va davolashda yordam beradi. Brown et al. (2023) ushbu tasvirlash usullari homilador ayollarda yurak salomatligini nazorat qilish uchun juda muhim

ekanligini va terapevtik qarorlarni qabul qilishda yordam berishini isbotladi.

Klinik amaliyot uchun tavsiyalar

Olingan natijalarga asoslanib, miokardit bilan asoratlangan homiladorlikni olib borish uchun quyidagi strategiyalarni tavsiya etamiz:

1. Muntazam monitoring olib borish:
 - Yurak faoliyatini nazorat qilish uchun tez-tez EKG va ECHO tekshiruvlarini o'tkazish.
 - Klinik va gemodinamik ko'rsatkichlarni, shu jumladan, yurak urishi va qon bosimini muntazam nazorat qilish.
2. Dori vositalari:
 - Yurak stressini boshqarish va asoratlarning oldini olish uchun beta-adrenoblokatorlar va boshqa tegishli yurak-qon tomir dori vositalaridan foydalanish.
3. Tug'ruqni rejalashtirish:
 - Onaning yurak-qon tomir tizimiga stressni kamaytirish va salbiy oqibatlar xavfini kamaytirish uchun yuqori xavfli homiladorlik uchun selektiv kesarchadan foydalanish.
4. Tug'ruqdan keyingi parvarish:
 - Har qanday asoratlarni erta aniqlash va bartaraf etish uchun tug'ruqdan keyin kamida 48 soat davomida ona va bolani intensiv monitoring qilish.

Kelajakdagi tadqiqot yo'nalishlari

Tadqiqotimizning muhim natijalariga qaramay, qo'shimcha o'rganishni talab qiladigan sohalar mavjud. Kelajakdagi izlanishlar bizning prognoz matritsamizni tasdiqlash va xavflarni baholash mezonlarini takomillashtirish uchun kattaroq va xilma-xil aholi guruhlariga e'tibor qaratishi lozim. Bundan tashqari, miokardit bilan kasallangan ayollarda turli xil davolash usullarining ona va chaqaloq salomatligiga ta'sirini o'rganish, ularning parvarishini optimallashtirish bo'yicha qimmatli ma'lumotlar beradi.

Shuningdek, homilador ayollarda miokarditni erta aniqlash va boshqarishni takomillashtirish uchun zamonaviy tasvirlash usullari va biomarkerlarni kundalik tibbiy amaliyotga joriy etishni chuqurroq tadqiq etish kerak. Ushbu natijalar asosida standartlashtirilgan klinik ko'rsatmalarni ishlab chiqish yuqori xavf ostidagi ushbu aholi guruhi uchun natijalarni yaxshilashda hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'ladi.

XULOSA

Ushbu tadqiqot miokardit bilan og'rigan homilador ayollarni erta aniqlash va ularga moslashtirilgan yondashuvning muhimligini ko'rsatadi. Klinik, gemodinamik va biokimyoviy ko'rsatkichlarni prognoz matritsasiga birlashtirish orqali tibbiyot xodimlari xavfni yanada aniqroq baholab, davolash strategiyalarini takomillashtirishi mumkin. Ona va homila salomatligini yaxshilash uchun ko'p tarmoqli yondashuv va zamonaviy tasvirlash usullaridan foydalanish juda muhim. Bu natijalarni tasdiqlash va klinik amaliyot uchun standart ko'rsatmalar ishlab chiqish uchun qo'shimcha izlanishlar o'tkazish zarur.

Adabiyotlar

1. Ahmed, H., Thompson, P. et al. (2019). Cardiovascular outcomes in pregnant women with myocarditis. *Heart*. DOI:
2. Brown, H., Lee, R. et al. (2023). Advanced imaging techniques in the detection of myocarditis in pregnant women. *Journal of Cardiovascular Imaging*. DOI:
3. Chen, X., Wang, L. et al. (2021). Clinical management of myocarditis in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13680>
4. Davis, J., Nguyen, T. et al. (2020). Multidisciplinary management of cardiovascular diseases in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology International*. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7360543>
5. Garcia, L., Smith, A. et al. (2023). Prognostic criteria and management strategies for pregnant women with myocarditis. *Maternal Health and Cardiology*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mhc.2023.02.001>
6. Ignatko, I.V., Rybin, M.V. et al. (2016). Cardiovascular diseases in pregnant women: prevalence and impact. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jog.2016.01.005>
7. Johnson, T., Miller, R. et al. (2021). Myocarditis and its implications in pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1859649>
8. Kim, S., Lee, J. et al. (2020). Cardiac biomarkers in pregnant women with myocarditis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0123>
9. Lee, S., Brown, P. et al. (2022). Pregnancy and exacerbation of myocarditis symptoms: a clinical overview. *International Journal of Cardiology*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.057>
10. Liu, Y., Zhao, Z. et al. (2022). Risk stratification and management of myocarditis in pregnancy. *European Heart Journal*. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab348>
11. Miller, D., Garcia, E. et al. (2019). Gaps in clinical guidelines for managing high-risk pregnancies with myocarditis. *Clinical Cardiology Review*. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.23133>
12. Park, M., Choi, Y. et al. (2019). Clinical outcomes of myocarditis in pregnant women. *American Journal of Cardiology*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.012>
13. Patel, R., Green, M. et al. (2021). Echocardiographic assessment of pregnant women with myocarditis. *Journal of Clinical Ultrasound*. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcu.22845>
14. Smith, A., Johnson, K. et al. (2020). Hemodynamic changes in pregnant women with cardiovascular conditions. *Cardiology in Pregnancy*. DOI: <https://doi.org/10.1097/CPG.0000000000000354>
15. Williams, S., Martinez, J. et al. (2020). Impact of myocarditis on pregnancy outcomes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16172>

Еще больше шансов на успех
при параллельном лечении партнера
препаратом ПРОФЕРТИЛ® для мужчин



без
гормонов



Желание иметь ребенка общее.
Исследования показали, что ПРОФЕРТИЛ®
поддерживает мужскую и женскую
фертильность. Разрывы ДНК в сперматозоидах
могут быть причиной выкидышей.

PROFERTIL® для мужчин явно помогает⁽²⁵⁻²⁶⁾

Источники: 1. Speroff, Leon/Fritz, Marc A. (2005): Clinical gynecologic endocrinology and infertility, page 1016, 7th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2. Heffner L.J. Advanced maternal age-how old is too old? N Engl J Med. 2004 Nov 4;351(19):1927-9.; 3. Armanini D et al. Steroids. 2004; 69 (11-12): 763-766.; 4. Duleba AJ et al. Hum Reprod. 2004 Jul;19(7):1519-24.; 5. Nadjarzadeh A et al. Iran J Reprod Med. 2013 Aug; 11(8): 665-672.; 6. El Refaey A et al. Reprod Biomed Online. 2014 Jul;29(1):119-24.; 7. Shelly WB et al. Fertility and Sterility 2008; Volume 90, S101.; 8. Ben-Meir A et al. Aging Cell. 2015 Oct;14(5):887-95.; 9. Szymanski W, Kozdziejka-Zieminska A. Ginekol Pol 2003;74:1392-6.; 10. Kazeroni F et al. Int J Gynecol Obstet. 2008;101:156-160.; 11. McCuskey S et al. Mol Cell Biochem. 1999 Apr;194(1-2):217-25.; 12. Cicek N et al. J Assist Reprod Genet. 2012 Apr;29(4):325-8.; 13. Letur-Konirsch H, Delanian S. Fertil Steril. 2003; 79 (2): 439-441.; 14. Missmer SA et al. Hum Reprod. 2010 Jun;25(6):1528-35. Epub 2010 Mar 23.; 15. Velayutham P et al. Curr Med Chem. 2008; 15(18): 1840-1850.; 16. El Refaey A et al. Reprod Biomed Online. 2014 Jul;29(1):119-24.; 17. Shelly WB et al. Fertility and Sterility 2008; Volume 90, S101.; 18. Ben-Meir A et al. Aging Cell. 2015 Oct;14(5):887-95.; 19. Rayman MP et al. CMAJ. 2011 Mar 22;183(5):549-55.; 20. Amarin ZO, Obeidat AZ. Paediatr Perinat Epidemiol. 2010 Jul 1;24(4):349-51.; 21. Kar S et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Mar;198:40-6.; 22. Czeizel AE et al. Nutrients. 2013 Nov 21;5(11):4760-75.; 23. Bukowski R et al. PLoS Med. 2009 May 5;6(5):e1000061.; 24. Tara F et al. Taiwan J Obstet Gynecol. 2010 Jun;49(2):181-7.; 25. Lipovac M. et al. Gyn Endo Met. 2021 Jun; 37(6).; 26. Lipovac M. et al. EMU Urol. May 2014;1:60-65.; 27. Nouri K. et al. Gynecol Obstet Invest. 2017;82(1):8-14.; 28. Hager et al.; Arch Gynecol Obstet. 2019; 300(2):455-460.; 29. Eidenberger F. et al.; First results presented by Prof. Dr. Martin Imhof at IFFS 2019.

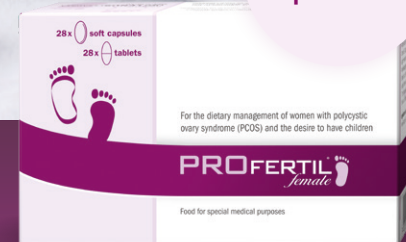


#1

**ДОКАЗАННАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ДЛЯ ЖЕНСКОЙ
ФЕРТИЛЬНОСТИ**

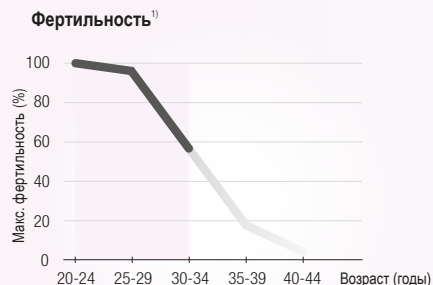
**Нереализованное
желание родить
ребенка?
Улучшите свою
фертильность!**

без
гормонов



PROFERTIL®
female

После 30 лет фертильность значительно снижается, а риск выкидыша увеличивается.



Фертильность

- ▶ Тенденция к более позднему материнству
- ▶ Значительное снижение после 30 лет.

Риск выкидыша

- ▶ Значительный рост после 35 лет.
- ▶ До 90% после 45 лет

Безгормональная »таблетка от бесплодия«: Лучшие шансы с 5 улучшениями



Регулярные менструации³⁻⁵⁾

Регулярный цикл с овуляцией является обязательным условием для наступления беременности.

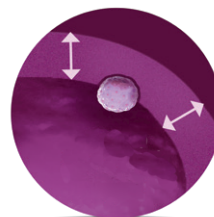
ПРОФЕРТИЛ® для женщин может способствовать регулярному циклу.



Оптимизированное созревание яйцеклеток⁵⁻¹¹⁾

Хорошие условия благодаря улучшенному качеству яйцеклеток.

ПРОФЕРТИЛ® для женщин помогает оптимизировать обмен энергии в яйцеклетке.



Улучшенные условия имплантации¹²⁻¹⁵⁾

Укрепляет слизистую оболочку матки, обеспечивая лучшие условия для имплантации эмбриона.

ПРОФЕРТИЛ® для женщин способствует наращиванию и кровообращению слизистой оболочки матки, чтобы максимально подготовить ее к имплантации эмбриона.



Здоровье будущей мамы²³⁻²⁴⁾

Необходим для успешной беременности.

ПРОФЕРТИЛ® для женщин может снизить риск преэклампсии или преждевременных родов.



Поддерживает эмбриональное развитие¹⁹⁻²²⁾

ПРОФЕРТИЛ® для женщин создает условия для снижения риска дефекта нервной трубки до беременности и способствует здоровому развитию мозга и зрения.

ПРОФЕРТИЛ® для женщин — »таблетка от бесплодия« с уникальной комбинацией отборных микроэлементов. Эффективность доказана в 3 клинических исследованиях.²⁷⁻²⁹⁾

без гормонов



1 мягкая капсула и 1 таблетка, принимаемая ежедневно начиная с момента планирования зачатия и до наступления беременности.

Принимайте ПРОФЕРТИЛ® для женщин под медицинским наблюдением.

Молекулярно-генетические основы мужского бесплодия. Особенности распространенности полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 в формировании мужского бесплодия

Иргашев Д. С.¹, Гасанова Ш.С.¹, Бобоев К.Т.²

¹ СП ООО «Doctor-D-IVF», Ташкент, Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

Иргашев Дильмурад Саатович

Руководитель госпиталя, PhD, доктор медицинских наук, врач андролог-сексопатолог-репродуктолог, СП ООО «Doctor-D-IVF», Узбекистан, г.Ташкент.

Гасанова Шахина Сардаровна

Врач-генетик, врач-лаборант 2 категории, свободный соискатель
СП ООО «Doctor-D-IVF», Узбекистан, г.Ташкент.

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич

MD, PhD, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной
медицины и клеточных технологий при РСНПМЦГ,
Узбекистан, г.Ташкент.

Аннотация

Мужское бесплодие представляет собой актуальную проблему современной андрологии и вносит существенный вклад (около 50%) в той или иной форме бесплодных браков и примерно 8-12% пар детородного возраста во всем мире страдают данной патологией. Самыми частыми геномными изменениями, обуславливающими нарушения репродуктивной функции у мужчин, являются количественные нарушения половых хромосом. Существенным фактором, формирования мужского бесплодия с позиций доказательной медицины, являются нарушения в системе генов детоксикации ксенобиотиков. Проведен анализ роли полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Полученные результаты исследования косвенно указывают на дисрегуляторное влияние неблагоприятного аллельного варианта данного полиморфизма на экспрессию цитохрома CYP1A1.

Ключевые слова: мужское бесплодие, гены биотрансформации ксенобиотиков, хромосомные мутации, необструктивная азооспермия, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), цитохром P450.

Molecular genetic basis of male infertility. Ile462Val polymorphism of the CYP1a1 gene in the development of male infertility

Irgashev D.S.¹, Gasanova Sh.S.¹, Boboev K.T.²

¹ «Doctor-D-IVF» LLC

² Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology

Annotation

Male infertility is an actual problem of modern andrology and makes a significant contribution (about 50%) to infertile marriages and approximately 8-12% of couples worldwide suffer from this pathology. The most common genomic changes that cause reproductive disorders in men are quantitative disorders of sex chromosomes. An essential factor in the formation of male infertility from the standpoint of evidence-based medicine are disorders in the system of xenobiotic detoxification genes. The role of the Ile462Val polymorphism of the CYP1A1 gene in the formation of male infertility was analyzed. The study was conducted on a sample of 140 patients with various clinical forms of male infertility and 155 conditionally healthy fertile men. The obtained results of the study indirectly indicate the dysregulatory effect of the unfavorable allelic variant of this polymorphism on the expression of cytochrome CYP1A1.

Keywords: male infertility, xenobiotic biotransformation genes, chromosomal mutations, non-obstructive azoospermia, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), cytochrome P450.

Erkak bepushtligining molekular genetik asoslari. Erkak bepushtligi shakllanishida CYP1a1 genining Ile462Val polimorfizmi tarqalishining xususiyatlari

Irgashev D.S.¹, Gasanova Sh.S.¹, Boboev K.T.²

¹ «Doctor D-IVF» MChJ

² Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Annotatsiya

Erkaklarning bepushtligi zamonaviy andrologiyaning dolzarb muammosi bo'lib, bepushtlik nikohlariga katta hissa qo'shadi (taxminan 50%) va butun dunyo bo'ylab er-xotinlarning taxminan 8-12% ushbu patologiyadan aziyat chekmoqda. Erkaklarda reproduktiv kasalliklarga olib keladigan eng keng tarqalgan genomik o'zgarishlar jinsiy xromosomalarning miqdoriy buzilishlaridir. Dalillarga asoslangan tibbiyot nuqtayi nazaridan erkaklar bepushtligini shakllantirishning muhim omili ksenobiotiklarni zararsizlantirish genlari tizimidagi buzilishlardir. CYP1A1 genining Ile462Val polimorfizmining erkaklar bepushtligining shakllanishidagi roli tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepushtligining turli klinik shakllariga ega bo'lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog'lom fertil erkaklar namunasi bo'yicha o'tkazildi. Olingan tadqiqot natijalari bilvosita ushbu polimorfizmning noqulay allel variantining CYP1A1 sitoxromini ifodalashda tartibga soluvchi ta'sirini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: erkaklarning bepushtligi, ksenobiotik biotransformatsiya genlari, xromosoma mutatsiyalari, obstruktiv bo'lmagan azospermiya, polisiklik aromatik uglevodorodlar (PAU), sitoxrom P450.

Бесплодие — это распространенное, многофакторное патологическое состояние, которое встречается у 8-12% пар во всем мире [1]. По данным различных авторов мужской фактор встречается почти у 50% [2] пар в качестве основной или вспомогательной причины.

Мужское бесплодие подразделяется на четыре основные этиологические категории: количественные дефекты сперматогенеза; обструкция или дисфункция протоков; нарушения гипоталамо-гипофизарной оси; и качественные дефекты сперматогенеза.

Как известно, нарушение репродуктивной функции у мужчин может быть вызвано генетическими [1], средовыми факторами, а также их сочетанием. К генетическим факторам нарушения фертильности относят хромосомные (геномные) и генные мутации, эпигенетические изменения. Самыми частыми геномными изменениями, обуславливающими нарушения репродуктивной функции у мужчин, являются количественные нарушения половых хромосом (синдром Клайнфельтера, гоносомный мозаицизм, сбалансированные структурные перестройки хромосом и несбалансированные перестройки хромосом, вариации числа копий и т.д.) [3,4].

Хромосомные аномалии варьируют от 5% до 15% у

бесплодных мужчин, при этом наибольшая распространенность приходится на мужчин с полным отсутствием сперматогенеза. Анеуплоидия является одной из наиболее распространенных хромосомных аномалий у бесплодных мужчин и обычно связана с необструктивной азооспермией (НОА) [5,6]. Необструктивная азооспермия (НОА) — наиболее тяжелая форма мужского бесплодия, характеризующаяся полным отсутствием сперматозоидов в эякуляте. Синдром Клайнфельтера (СК) — одно из наиболее распространенных врожденных генетических заболеваний. Частота у новорожденных мальчиков составляет 0,1—0,2%; возрастает до 3—4% среди бесплодных мужчин и у пациентов с азооспермией диагностируется в 12-14% случаев. [4] Синдром Клайнфельтера встречается у 1 из 7 среди мужчин с НОА. Наиболее часто (80—90%) при СК встречается кариотип 47, XXY. На оставшиеся 10—20% приходятся другие варианты анеуплоидии: 48, XXXY; 48, XYY; 49, XXXXY или мозаицизм 47, XXY/46, XY [5].

Помимо хромосомных числовых aberrаций, структурные aberrации, такие как делеции, дупликации, инверсии и транслокации, обычно наблюдаются в хромосомных аномалиях примерно у 5% бесплодных мужчин.

Клинический случай из практики

Больной: Мирзаев И. 1992 г.р., обратился в нашу клинику с жалобами на бесплодный брак - 2 года, брак-1, не родственный. УФР - 5 раз в неделю. МЭ - 4 раза, суточный - 1 раз. Бреецца 1 раз в 4 дня. ПК не были, ЗППП отрицает.

Status praesens: Общее состояние удовлетворительное. Телосложение инфантильное. Лицо обычное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Подкожно жировая клетчатка распределена по мужскому типу. Грудные железы: не увеличены. Мышечная система развита умеренно, ламбрекены (-). Грудное оволосение скудное.

Status localis: Половые органы развиты по мужскому типу. Характер лобкового оволосения по мужскому типу. Половой член среднего размера. Крайняя плоть обрезана. Наружное отверстие уретры без особенностей, выделений нет. Мошонка маленького размера, симметричная. Кожа мошонки чистая. Складчатость не выражена. Пигментация слабая. Яички овоидной формы, расположены в мошонке. Объем яичек уменьшен, мягкой-эластической консистенции, с гладкой поверхностью. Придатки яичка не увеличены, расположены симметрично, пальпируются, мягко-эластической консистенции. б/о. Семенной канатик б/о. Вены лозовидного сплетения не расширены. Проба Вальсальвы отрицательная.

Результаты обследований: Гормоны: ЛГ- 14,0 МЕ/л, Тестостерон - 7,2 нмоль/л, ФСГ-22,3; Ингибин В - 127,1 пг/мл, ПРЛ-224,6; ТТГ- 1,3

Нативная спермограмма после центрифугирования: Количество сперматозоидов - abs. Круглые клетки-850 тыс. Лецитиновые зерна-30-35, PH-7,0 Объем-1,0 мл, Вязкость-0,8 см. Биохимия эякулята: альфа-глюкозидаза - 22,4 мЕд, фруктоза -18,0

УЗИ органов мошонки: объем яичек - правое - 2,97 куб.см, левое 4,48 куб.см.

AZF - в норме. Кариотип по лимфоцитам - мозаицизм 46, XY/47, XXY

Мозаицизм (в основном 46, XY/47, XXY) присутствует примерно у 10-20 % пациентов с СК и возникает либо из-за нерасхождения в раннем митотическом делении развивающейся зиготы 46,XY, либо из-за потери одного из X-хромосом зачатия 47,XXY из-за отставания в анафазе.

Диагноз: МКБ. 10: N 46. Q 55.1.

Нарушение фертильности I. Необструктивная азооспермия. Ложный крипторхизм. Гипоплазия яичек. Синдром Клайнфельтера мозаичная форма 46,XY/47,XXY

Рекомендовано:

1. ЗГТ: Nebido 250 мг- 4.0 в/м каждые 3 месяца, 2-я инъекция через 6

недель, 3-я инъекция через 3 месяца.

2. Андрофорте по 1х2 раза в день.

3. Омега-3 100 мг по 1х1 раз в день после еды.

4. L-карнитин 100мл - 10мл 1х1р/д.

Через 6 месяцев после лечения: Гормоны: ЛГ-5,5 МЕ/л, Тестостерон - 22,5 нмоль/л, ФСГ- 12,9 Ингибин В-141,3 пг/мл.

После пациенту было назначено:

1) Менопур 75ед x 3 р в нед.

2) ХГ 2000 x 3р в нед.

Через 3 месяца после лечения: Нативная спермо-

грамма: Количество сперматозоидов - 1-2 в поле зрения. Круглые клетки-350 тыс. Лецитиновые зерна-25-30.

При необструктивной азооспермии сочетание микроТЕСЕ с экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИКСИ) дает пациентам возможность стать отцами[7].

Через 9 месяцев лечения пациенту было произведена микроТЕСЕ с последующим ИКСИ. Результат: 3 замороженных эмбриона. Рекомендовано: ПГД.

Особенности распространенности полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 среди здоровых мужчин и с бесплодием

Актуальность

В настоящее время проблемы здоровья населения страны, рождаемости и перспективы демографии — ключевые не только в Узбекистане, но и за рубежом. Неблагоприятные демографические показатели с устойчивым отрицательным коэффициентом естественного прироста населения в последние десятилетия заставляют специалистов различного профиля (генетиков, морфологов, иммунологов, эндокринологов, гинекологов, урологов) обратиться к анализу факторов, влияющих на рождаемость, среди которых важное место занимает бесплодие. Согласно статистическим данным, частота бесплодных браков во многих странах мира колеблется от 8 до 29%. В Европе бесплодием страдает около 10% супружеских пар, в США — 15%, в Канаде — 17% [8], доля бесплодных браков в России варьирует от 8,2 до 19,6% [9].

В ряде исследований сообщается об ухудшении качества спермы за последние 50 лет [10,11], и в этом снижении участвуют различные факторы, в том числе факторы окружающей среды и образа жизни [12]. Возросло число андрологических расстройств, а также морфологических нарушений мужской репродуктивной системы, практически в 2 раза снизились количественные и качественные показатели сперматогенеза у мужчин репродуктивного возраста. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека коррелирует с плохим качеством спермы, низкой частотой оплодотворения, нарушением преимплантационного развития, увеличением частоты выкидышей и повышенной частотой заболеваний у потомства [13]. Зародышевые клетки во время сперматогенеза постоянно подвергаются воздействию эндогенных и экзогенных агентов, которые вызывают различные повреждения ДНК. Было идентифицировано много экологических химических веществ с потенциалом генотоксичности сперматозоидов, среди которых полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) привлекают все больше и больше внимания, поскольку они широко распространены и вызывают повреждение ДНК посредством образования аддуктов ПАУ-ДНК.

Сообщается, что ПАУ вызывают окислительный стресс и аддукты ДНК, которые являются ранними маркерами генотоксичности сперматозоидов и мужского фактора бесплодия [14,15].

Полициклические ароматические углеводороды представляют собой группу токсичных, липофильных и разрушающих эндокринную систему химических веществ, которые широко распространены в окружа-

ющей среде [16]. Репродуктивные эндокринные разрушители могут изменять гормоны гипоталамуса/гипофиза и яичек, которые регулируют сперматогенез. Воздействие соединений, разрушающих эндокринную систему, может привести к недостаточности половых желез и/или бесплодию.

Пирен является одним из наиболее широко образующихся ПАУ в выбросах при сжигании бензина и дизельного топлива и основным источником ПАУ в городской среде.

Бензо-б-пирен (BaP) представляет собой полициклический ароматический углеводород (ПАУ), образующийся в результате неполного сгорания ископаемого топлива, табачного дыма, выхлопных газов дизельных двигателей и жареных пищевых продуктов [17]. Он увеличивает фрагментацию ДНК, способствуя генотоксическому повреждению. Кроме того, BaP изменяет гомеостаз внутриклеточного кальция, что приводит к преждевременной капацитации и ложной акросомной реакции. Наконец, он негативно влияет на подвижность сперматозоидов, изменяя функцию митохондрий и активируя проапоптотические гены на митохондриальном уровне [17,18].

Цитохром P450 1A1 (CYP1A1) играет жизненно важную роль в фазе I метаболизма полициклических ароматических углеводородов до их биологически активных промежуточных соединений, обладающих потенциальной репродуктивной токсичностью у мужчин [19]. Этот фермент активно экспрессируется в мужских репродуктивных органах, и его полиморфизмы могут быть определяющими факторами индивидуальной предрасположенности к мужскому бесплодию.

Цель работы. Оценка роли полиморфизма гена первой фазы детоксикации Ile462Val CYP1A1 в формировании мужского бесплодия.

Материалы и методы. В исследование включены 140 мужчин с бесплодием. Из них: 35 (25.0%) составили пациенты с азооспермией, 105 (75.5%) - пациенты без азооспермии. В контрольную группу включили 155 фертильных мужчин.

Генотипирование полиморфного локуса Ile462Val гена CYP1A1 осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RotorGene Q, Quagen, Германия), предварительно выделив геномной ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Анализ ассоциаций данного локуса был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакет программы OpenEpi V.9.2. Оценка отклонения распределений генотипов локуса Ile462Val гена CYP1A1 от распределения Харди-Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет данных производился с использованием онлайн-программы «Hardy – Weinberg equilibrium calculator».

Результаты и обсуждение

В группе сравниваемого здорового контроля (n=155) носительство частот аллелей А и G составило 86.8% и 13.2%, соответственно. В то же время, доля частоты дикого генотипа А/А обнаруживалась в 74.8% (116/155) случаях, при этом гетерозиготный А/Г и мутантный гомозиготный G/G генотипы данного локуса выявлялись в 23.9% (37/155) и 1.3% (2/155) случаях соответственно (таблица 1).

Таблица 1

Частота распределения генотипов полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 в группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		А		G		А/А		А/Г		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа, (n=140)	218	77.9	62	22.1	84	60.0	50	35.7	6	4.3
a	с азооспермией, (n=35)	58	82.9	12	17.1	24	68.6	10	28.6	1	2.9
б	без азооспермии, (n=105)	160	76.2	50	23.8	60	57.1	40	38.1	5	4.8
2	Контрольная группа, (n=155)	269	86.8	41	13.2	116	74.8	37	23.9	2	1.3

Изучая частоты аллелей и генотипов в исследованной основной группе пациентов (n=140) нами выявлены несколько иное их распределение. Так, в этой группе аллели А и G определялись в 77.9% и 22.1% случаях, а генотипы А/А, А/Г и G/G у 60.0% (84/140), 35.7% (50/140) и 4.3% (6/140) обследованных (рисунки 1.1 и 1.2).

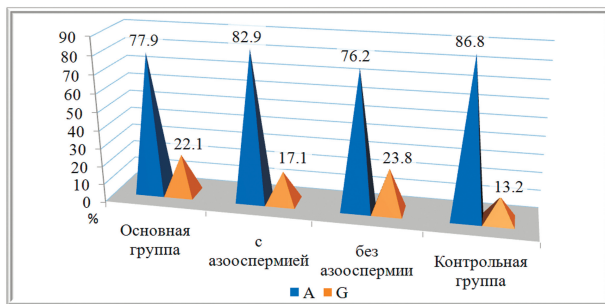


Рисунок 1.1. Распределение аллелей полиморфного локуса Ile462Val гена CYP1A1 в группе пациентов мужчин с бесплодием и в группе контроля

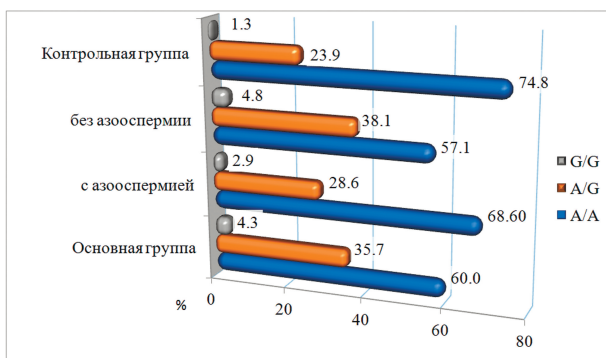


Рисунок 1.2. Распределение генотипических вариантов полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 среди пациентов мужчин с бесплодием и в группе контроля

Далее нам представилось интересным изучить доли встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму Ile462Val гена CYP1A1 среди подгрупп мужчин с азооспермией ($n=35$) и без неё ($n=105$). Среди подгруппы мужчин с азооспермией распределение частот аллелей мало отличалось от таковых в контроле: для аллеля А это значение соответствовало 82.9%, а для G - 17.1%. Аналогичная динамика регистрировалась и в отношении генотипов: генотип А/А встречался у 68.6% (24/35), А/Г у 28.6% (10/35) и G/G у 2.9% (1/35) обследованных мужчин в этой подгруппе. Однако, среди подгруппы мужчин без азооспермии на-

блюдалось некоторые отличия в распределении частот аллельных и генотипических вариантов изученного локуса. В частности, если аллели А и G выявлялись в 76.2% и 23.8% случаях, то генотипы А/А, А/Г и G/G у 57.1% (60/105), 38.1% (40/105) и 4.76% (5/105) мужчин данной группы.

Следовательно, из приведенных результатов нам очевидны наличия различий в долях распределения аллелей (А и G) и генотипов (А/А, А/Г и G/G) по полиморфизму Ile462Val гена CYP1A1 между выборками контроля и мужчин с бесплодием. Вместе с тем, для уточнения степени вклада данного полиморфизма в механизмы формирования мужского бесплодия нами проведен сравнительный статистический анализ различий в частотах аллелей и генотипов по полиморфизму Ile462Val гена CYP1A1 между изученными группами и подгруппами пациентов. Так, в сравнительном аспекте с контролем, в основной группе мужчин с бесплодием аллель G статистически достоверно чаще регистрировалась в 1.9 раз (22.1% против 13.2%; $\chi^2=8.1$; $p<0.05$). Рассчитанный относительный шанс обнаружения данного аллеля среди пациентов мужским бесплодием по сравнению контроля был высоким и составил: OR=1.9 при 95%CI:1.22-2.96.

Выводы. Таким образом, оценка вклада полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 с этиопатогенезом мужского бесплодия в Узбекистане проводилась впервые. Полученные нами результаты исследования косвенно указывают на дисрегуляторное влияние неблагоприятного аллельного варианта данного полиморфизма на экспрессию цитохрома CYP1A1 и работы биотрансформации ксенобиотиков, что является важным подтверждением о значимости нарушении первой фазы детоксикации в подверженности организма к формированию и развитию мужского бесплодия. При этом, важно отметить, что нарастание количества неблагоприятных аллельных вариантов данного полиморфного локуса связано исключительно с увеличением риска развития мужского бесплодия без азоспермии. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфизм Ile462Val гена CYP1A1 вносит определенный вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к развитию мужского бесплодия.

Список использованной литературы:

1. Sudhakar DVS, Shah R, Gajbhiye RK. Genetics of Male Infertility - Present and Future: A Narrative Review. J Hum Reprod Sci. 2021 Jul-Sep;14(3):217-227. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_115_21. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34759610; PMCID: PMC8527069.

2. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res*. 2019 May 16;8:F1000 Faculty Rev-670. doi: 10.12688/f1000research.17076.1. PMID: 31143441; PMCID: PMC6524745.
3. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):622-6. doi: 10.1210/jc.2002-021491. PMID: 12574191.
4. Shamsi MB, Kumar K, Dada R. Genetic and epigenetic factors: Role in male infertility. *Indian J Urol*. 2011;27(1):110-120. doi:10.4103/0970-1591.78436.
5. Cioppi F, Rosta V, Krausz C. Genetics of Azoospermia. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 23;22(6):3264. doi: 10.3390/ijms22063264. PMID: 33806855; PMCID: PMC8004677.
6. Pena VN, Kohn TP, Herati AS. Genetic mutations contributing to non-obstructive azoospermia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec;34(6):101479. doi: 10.1016/j.beem.2020.101479. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33390350.
7. Ghieh F, Mitchell V, Mandon-Pepin B, Vialard F. Genetic defects in human azoospermia. *Basic Clin Androl*. 2019 Apr 23; 29:4. doi: 10.1186/s12610-019-0086-6. PMID: 31024732; PMCID: PMC6477738
8. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015 Jul-Aug;21(4):411-26. doi: 10.1093/humupd/dmv016. Epub 2015 Mar 22. PMID: 25801630.
9. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Кастрикин Ю.В. Факторы образа жизни при подготовке мужчины к зачатию. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):149-159.
10. Merzenich H, Zeeb H, Blettner M. Decreasing sperm quality: a global problem? *BMC Public Health*. 2010 Jan 19;10:24. doi: 10.1186/1471-2458-10-24. PMID: 20085639; PMCID: PMC2818620.
11. Yavetz H. Progressively deteriorating semen quality: the role of ART //INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY. – COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA : WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, 2010. – Т. 33. – С. 34-34.
12. Sharma A, Mollier J, Brocklesby RWK, Caves C, Jayasena CN, Minhas S. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Med Biol*. 2020 Apr 14;19(3):243-253. doi: 10.1002/rmb2.12326. PMID: 32684823; PMCID: PMC7360961.
13. Simon L, Emery B, Carrell DT. Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1166:87-105. doi: 10.1007/978-3-030-21664-1_6. PMID: 31301048.
14. Bozhedomov VA, Gromenko DS, Ushakova IV, Toroptseva MV, Galimov ShN, Alekandrova LA, Teodorovich OV, Sukhikh TG. [Oxidative stress of spermatozoa in pathogenesis of male infertility]. *Urologiia*. 2009 Mar-Apr;(2):51-6. Russian. PMID: 19526875.
15. Liu KS, Mao XD, Pan F, An RF. Effect and mechanisms of reproductive tract infection on oxidative stress parameters, sperm DNA fragmentation, and semen quality in infertile males. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Jun 28;19(1):97. doi: 10.1186/s12958-021-00781-6. PMID: 34183027; PMCID: PMC8237428
16. Saad AA, Hussein T, El-Sikaily A, Abdel-Mohsen MA, Mokhamer EH, Youssef AI, Mohammed J. Effect of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Exposure on Sperm DNA in Idiopathic Male Infertility. *J Health Pollut*. 2019 Mar 14;9(21):190309. doi: 10.5696/2156-9614-9.21.190309. PMID: 30931169; PMCID: PMC6421954.
17. Dai JB, Wang ZX, Qiao ZD. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian J Androl*. 2015 Nov-Dec;17(6):954-60. doi: 10.4103/1008-682X.150847. PMID: 25851659; PMCID: PMC4814952.
18. Alamo A., Condorelli R.A., Mongio L.M., Cannarella R., Giaccone F., Calabrese V., La Vignera S., Calogero A.E. Environment and male fertility: effects of benzo-6-pyrene and resveratrol on human sperm function in vitro. *J. Clean Med*. 2019 April 25; 8 (4): 561. doi: 10.3390/jcm8040561. PMID: 31027257; PMCID: PMC6518055
19. Fang J, Wang S, Wang H, Zhang S, Su S, Song Z, Deng Y, Qian J, Gu J, Liu B, Cao J, Wang Z. The Cytochrome P4501A1 gene polymorphisms and idiopathic male infertility risk: a meta-analysis. *Gene*. 2014 Feb 10;535(2):93-6. doi: 10.1016/j.gene.2013.11.011. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24316127.

CYP2C19 genining G681A allel polimorfizmining erkak tug'ilishining buzilishi genezisidagi ahamiyati

Irgashev D.S.¹, Gasanova Sh.S.¹, Boboev K.T.²

¹ «Doctor D-IVF» MChJ

² Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Annotatsiya. CYP2C19 genining G681A polimorfizmining erkaklar bepushtligining shakllanishidagi roli tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepushtligining turli klinik shakllariga ega bo'lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog'lom fertil erkaklar namunasi bo'yicha o'tkazildi. Ushbu lokusning jinsiy gormonlar, ayniqsa, androgenlar sintezini tartibga solishda ishtirok etishiga qaramay, ushbu genning noqulay variantini tashish erkaklarning fertilligining buzilishiga mustaqil fenotipik ta'sir ko'rsatmaydi, bu bizga ushbu genning jinsiy gormonlar, ayniqsa, androgenlar sintezini tartibga solishda ishtirok etmaydi, degan xulosaga kelishimizga imkon beradi. Erkaklarning tug'ilishining buzilishi geneziasida mustaqil rol o'ynaydi.

Kalit so'zlar: erkaklar bepushtligi, CYP2C19 genining G681A polimorfizmi, allel, genotip.

Dolzarblik

Erkaklar bepushtligi zamonaviy andrologiyaning dolzarb muammosi bo'lib, bepusht nikohlarning u yoki bu shakliga sezilarli hissa (45-50%) qo'shadi [1] va butun dunyo bo'yicha tug'ish yoshidagi juftliklarning taxminan 15 foizi ushbu patologiyadan aziyat chekadi [2].

Ma'lumki, erkaklar bepushtligi xromosoma o'zgarishlari (Klaynfelter sindromi va boshqalar) yoki nuqtali gen mutatsiyalari (Kalman, Kartagener sindromlari va boshqalar) [3,4] ko'rinishidagi genetik omillar bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Shuningdek, AZF genetik lokusining deletsialari yoki CFTR geni mutatsiyalarining birgalikda kechishi tufayli kelib chiqadigan azospermiyaning ko'proq uchraydigan holatlari ham mavjud [5].

Bundan tashqari, dalillarga asoslangan tibbiyot nuqtai nazaridan erkaklar bepushtligining shakllanishida ksenobiotiklarni detoksikasiya qiluvchi genlar tizimidagi buzilishlar muhim omil hisoblanadi [6]. Sitoxrom CYP19 geni steroid gormonlar, shu jumladan jinsiy gormonlar sintezini boshqarishda, ayniqsa erkaklar jinsiy gormonlari - androgenlar sintezida ishtirok etadi. Keyinchalik androgenlardan ayollar jinsiy gormonlari hosil bo'ladi [7,8]. Ushbu gen erkak jinsiy gormonlarining ayol jinsiy gormonlariga aylanishini tartibga solishda juda muhim rol o'ynaydi [9]. Bu genlarning noqulay genotipik

variantlari androgenlar yoki estrogenlar sintezining buzilishiga va tanqisligiga olib kelishi mumkin [10], bu esa o'z navbatida bepushtlik xavfini keltirib chiqarishi mumkin.

Ishning maqsadi. Erkaklar bepushtligi shakllanishida CYP2C19 (G681A) detoksikasiyasining birinchi fazasi geni polimorfizmining rolini baholash.

Materiallar va metodlar. Tadqiqotga bepushtlik bilan og'rigan 140 nafar erkak kiritildi. Ulardan: 35 nafari (25,0%) azospermiyalı bemorlar, 105 nafari (75,5%) azospermiyasiz bemorlar edi. Nazorat guruhiga 155 nafar fertil erkak kiritildi.

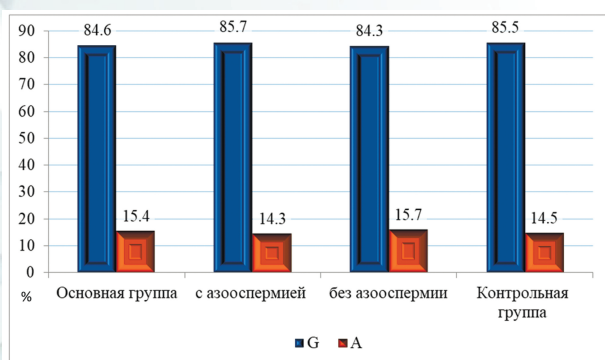
CYP2C19 geni G681A polimorf lokusini genotiplash real vaqt rejimida polimeraza zanjir reaksiyasi usulida (RotorGene Q, Quagen, Germaniya) amalga oshirildi. Buning uchun oldindan «Ribo-prep» («InterLabServis», Rossiya) reagentlar to'plami yordamida qon namunalaridan genom DNKsi ajratib olindi. Ushbu lokus assotsiatsiyalari tahlili «holat-nazorat» tipidagi ikkita tanlanmani taqqoslash yordamida o'tkazildi.

Olingan natijalarni statistik qayta ishlash OpenEpi V.9.2 dasturiy paketidan foydalangan holda amalga oshirildi. CYP2C19 geni G681A lokusi genotiplari taqsimotining Xardi-Vaynberg taqsimotidan og'ishini baholash Pirsonning modifikatsiyalangan xi-kvadrat mezoni yordamida amalga oshirildi. Ma'lumotlarni

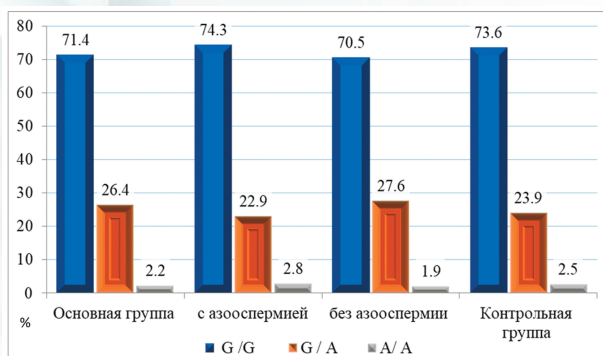
hisoblash «Hardy-Weinberg equilibrium calculator» onlayn dasturi yordamida o'tkazildi.

Natijalar va muhokama

Ikkala o'rganilgan tanlanmada ham CYP2C19 geni G681A lokusining genotipik variantlarining haqiqiy taqsimlanishi RXVda nazariy jihatdan kutilganiga mos keldi ($r > 0.05$). Sog'lom nazorat guruhida ($n=155$) ushbu polimorfizmning G va A allellarining chastota taqsimotini o'rganish ularning 85,5% ($n=265$) va 14,5% ($n=45$) hollarda uchrashini aniqlashga imkon berdi. Ushbu polimorfizm bo'yicha G/G, G/A va A/A genotipik chastotalari nazoratda mos ravishda 73,6% ($n=114$), 23,9% ($n=37$) va 2,5% ($n=4$) holatlarda aniqlandi (1 va 2-rasmlarga hamda 1-jadvalga qarang).



1-rasm. Bemorlar va nazorat guruhlarida CYP2C19 genining G681A polimorfizmi allellarining taqsimlanishi



2-rasm. Bemorlar va nazorat guruhlarida CYP2C19 genining G681A polimorfizmi genotiplarining taqsimlanishi

1-jadval

Bemorlar va nazorat guruhlarida CYP2C19 genining G681A polimorfizmi allellari va genotiplarining tarqalish chastotasi

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 140)	237	84.6	43	15.4	100	71.4	37	26.4	3	2.2
2	с азооспермией (n = 35)	60	85.7	10	14.3	26	74.3	8	22.9	1	2.8
3	без азооспермии (n = 105)	177	84.3	33	15.7	74	70.5	29	27.6	2	1.9
4	Контрольная группа (n = 155)	265	85.5	45	14.5	114	73.6	37	23.9	4	2.5

Shu bilan birga, tadqiqotlarimizda bepustlik bilan og'rigan erkaklarning asosiy guruhida ($n=140$) G asosiy allelining uchrash ulushi 84,6% ($n=237$) ni, A ikkilamchi allelining uchrash ulushi esa 15,4% ($n=43$) ni tashkil etdi. Bundan tashqari, G/G genotipining ulushi 71,4% ($n=100$) ga yetdi, G/A va A/A genotiplarining chastotasi esa mos ravishda 26,4% ($n=37$) va 2,2% ($n=3$) hollarda qayd etildi.

Azoospermiyalik erkaklar orasida G (85,7%) va A (14,3%) allellarining chastotasi nazorat guruhidagi kabi deyarli bir xil holatlarda aniqlandi. Shuningdek, G/G (74,3%), G/A (22,9%) va A/A (2,8%) genotiplari chastotalarining taqsimlanishida ham shunga o'xshash natijalar olindi. Azoospermiyasiz bepust erkaklar guruhida nazorat guruhiga nisbatan allellar (G - 84,3% va A - 15,7%) va genotiplar (G/G - 70,5%, G/A - 27,6% va A/A - 1,9%) tashuvchanligi ulushida ahamiyatsiz bo'lsa-da, ba'zi farqlar kuzatildi.

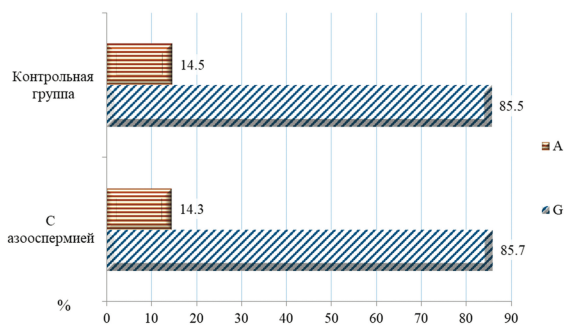
Bepust erkaklarning asosiy guruhi va nazorat guruhi o'rtasida A allelining chastotasini taqsimlanishidagi ahamiyatsiz farq uning bemorlar orasida 1,1 baravar ko'payishi bilan ifodalandi (15,4% ga nisbatan 14,5%; $\chi^2=0,1$; $P=0,76$; $OR=1,1$; 95%CI: 0,61-1,99). Bu asosiy guruhda G/A geterozigot genotipining 1,1 baravar ko'payishi (26,4% ga nisbatan 23,9%; $\chi^2=0,3$; $P=0,60$; $OR=1,1$; 95%CI: 0,78-1,55) va A/A gomozigot mutant genotipining bir martadan kam pasayishi (2,1% ga nisbatan 2,6%; $\chi^2=0,1$; $P=0,76$; $OR=0,8$; 95%CI: 0,2-3,19) bilan nazorat guruhidagi ko'rsatkichlarga nisbatan taqqoslandi (2-jadvalga qarang).

1-jadval

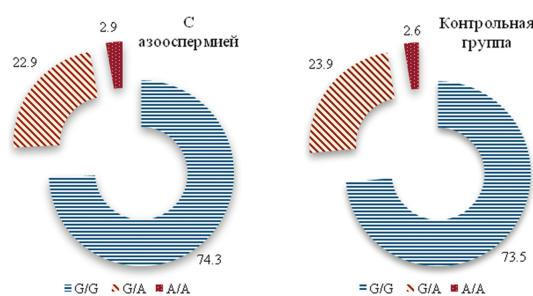
Bemorlar guruhlarida CYP2C19 genining G681A polimorfizmi allel va genotipik variantlari chastotasidagi farqlar

Алели и генотипы					χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	237	84.6	265	85.5	0.1	0.76	1.0	0.63-1.58	0.9	0.47-1.73
A	43	15.4	45	14.5	0.1	0.76	1.0	0.65-1.54	1.1	0.61-1.99
G/G	100	71.4	114	73.5	0.2	0.67	1.0	0.6-1.67	0.9	0.57-1.43
G /A	37	26.4	37	23.9	0.3	0.60	1.1	0.65-1.86	1.1	0.78-1.55
A/A	3	2.1	4	2.6	0.1	0.76	0.8	0.15-4.35	0.8	0.23-3.19

Azoospermiyalik erkaklarda, nazorat guruhi qiymatlari bilan solishtirilganda, o'rganilgan genetik polimorfizm bo'yicha allellar va genotiplarni tashishda sezilarli farqlar aniqlanmadi. Xususan, azoospermiyalik erkaklarda G (85,7% va 85,5%) hamda A (14,3% va 14,5%) allellarining chastotalari nazorat guruhidagi ko'rsatkichlarga deyarli mos keldi ($\chi^2 < 3,85$; $p > 0,05$; $OR=1,0$). Shuningdek, G/G (74,3% va 73,5%; $\chi^2 < 3,85$; $p > 0,05$; $OR=1,0$), G/A (22,9% va 23,9%; $\chi^2 < 3,85$; $p > 0,05$; $OR=0,9$) va A/A (2,9% va 2,6%; $\chi^2 < 3,85$; $p > 0,05$; $OR=1,1$) genotiplarining chastotalari ham nazorat guruhidagi ko'rsatkichlardan deyarli farqlanmadi. Shunday qilib, CYP2C19 genining G681A polimorfizmi va azoospermiya bilan kechadigan erkaklar bepustligi o'rtasida bog'liqlik yo'qligi aniq ko'rinib turibdi (3 va 4-rasmlarga qarang).



3-рasm. Azoospermiyalı bemorlar guruhida va nazorat guruhida CYP2C19 genining G681A polimorfizmi allellarining chastotasi



4-рasm. Azoospermiyalı bemorlar guruhlarida va nazorat guruhida CYP2C19 genining G681A polimorfizmi genotipik variantlarining taqsimlanishi

Xulosa

Afsuski, jahon adabiyotlarini o'rganish davomida CYP2C19 genining G681A polimorfizmining erkaklar bepustligi etiopatogenezdagi rolini tahlil qilishga bag'ishlangan ishlarni topa olmadik. Shu bilan birga, detoksikasiya tizimining boshqa genlarining erkaklar bepustligi shakllanishi bilan bog'liqligi haqidagi ishlar ham yakka-yu yagona tadqiqotlar bilan cheklangan bo'lib, olingan ma'lumotlar yetarlicha ziddiyatlidir [7,11]. Jahon adabiyotlaridagi qarama-qarshi ma'lumotlarga ko'ra [9,12], CYP2C19 genining G681A genotipik variantlarining uchrash chastotasi va uning estrogenlar nomutanositligi bilan bog'liq turli kasalliklarni shakllantirishdagi roli turli aholi va etnik guruhlarda farq qiladi.

Shunday qilib, biz erkaklar bepustligi rivojlanish xavfi va CYP2C19 genining G681A polimorf varianti o'rtasida sezilarli bog'liqlikni aniqlamadik. Bu esa erkaklar fertilligi buzilishi kelib chiqishida ushbu genning mustaqil roli yo'qligini ko'rsatadi. CYP2C19 genining G681A polimorfizmi jinsiy gormonlar, ayniqsa androgenlar sintezini tartibga solishda ishtirok etishiga qaramay, ushbu genning noqulay variantini tashish erkaklar fertilligining buzilishida mustaqil fenotipik ta'sirga ega emas. Bu esa G681A funksional jihatdan noqulay genotipik variantning erkaklar bepustligi namoyon bo'lishiga nisbatan kuchsiz ta'sirga ega bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Bu CYP2 sitoxrom geni polimorfizmi va erkaklar bepustligi rivojlanish xavfi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish bo'yicha kam sonli ishlardan biri bo'lganligi sababli, xulosalarimizni yakuniy tasdiqlash uchun ksenobiotiklar detoksikasiya tizimining turli bosqichlari va u bilan sinergik o'zaro ta'sir qiluvchi gen oilalari bo'yicha keng qamrovli tadqiqot o'tkazish zarur deb hisoblaymiz.

Adabiyot

- Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*. 2000 Mar;73(3):435-42. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00551-8. PMID: 10688992.
- Fu L, Xiong DK, Ding XP, Li C, Zhang LY, Ding M, Nie SS, Quan Q. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Jun;29(6):521-7. doi: 10.1007/s10815-012-9741-y. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22415247; PMCID: PMC3370047.
- Liu XG, Hu HY, Guo YH, Sun YP. Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility. *Genet Mol Res* 2016;15(2):gmr.15028426. doi: 10.4238/gmr.15028426.
- Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1):14. doi: 10.1186/s12958-018-0330-5.
- Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018; 15(6):369-84. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
- N. T. Trang and V. T. Huyen. Polymorphism of Xenobiotic Detoxification Genes and Male Infertility. Published: November 5th, 2018, DOI: 10.5772/intechopen.79233
- Fang J, Wang S, Wang H, Zhang S, Su S, Song Z, Deng Y, Qian J, Gu J, Liu B, Cao J, Wang Z. The Cytochrome P450A1 gene polymorphisms and idiopathic male infertility risk: a meta-analysis. *Gene*. 2014 Feb 10;535(2):93-6. doi: 10.1016/j.gene.2013.11.011. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24316127.
- Wang T, Hu T, Zhen J, Zhang L, Zhang Z. Association of MTHFR, NFKB1, NFKBIA, DAZL and CYP1A1 gene polymorphisms with risk of idiopathic male infertility in a Han Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017 Jul 1;10(7):7640-7649. PMID: 31966609; PMCID: PMC6965235.
- Carreau S, Lambard S, Delalande C, Denis-Galeraud I, Bilinska B, Bourguiba S. Aromatase expression and role of estrogens in male gonad : a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003 Apr 11;1:35. doi: 10.1186/1477-7827-1-35. PMID: 12747806; PMCID: PMC155680.
- Carreau S, Levallet J. Cytochrome P450 aromatase in male germ cells. *Folia Histochem Cytobiol*. 1997;35(4):195-202. PMID: 9619418.
- Исхакова Г.М., Измайлова С.М., Измайлов А.А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3
- Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы - новое направление исследований в эндокринологии // Вестник ПАМН. - 2012. - №3. - С. 56-61.

The significance of the G681A allelic polymorphism of the CYP2C19 gene in the genesis of male fertility disorders

Irgashev D.S.¹, Gasanova Sh.S.¹, Boboev K.T.²

¹ «Doctor-D-IVF» LLC

² Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology

Annotation

The role of the G681A polymorphism of the CYP2C19 gene in the formation of male infertility was analyzed. The study was conducted on a sample of 140 patients with various clinical forms of male infertility and 155 conditionally healthy fertile men. Despite the involvement of this locus in the regulation of the synthesis of sex hormones, especially androgens, the carriage of an unfavorable variant of this gene does not have an independent phenotypic effect on male fertility disorders, which allows us to conclude that this gene does not play an independent role in the genesis of male fertility disorders.

Key words: male infertility, G681A polymorphism of the CYP2C19 gene, allele, genotype.

Relevance

Male infertility is a pressing issue in modern andrology and contributes significantly (45-50%) [1] to various forms of infertile marriages, with approximately 15% of childbearing-age couples worldwide suffering from this pathology [2].

It is known that male infertility can be caused by genetic factors such as chromosomal changes (Klinefelter syndrome, etc.) or point gene mutations (Kallmann, Kartagener syndromes, etc.) [3,4], as well as more frequent cases of azoospermia caused by deletions in the AZF genetic locus or combinations of CFTR gene mutations [5].

Additionally, a significant factor in the development of male infertility, from the perspective of evidence-based medicine, is the disruption of the xenobiotic detoxification gene system [6]. The CYP19 cytochrome gene participates in the regulation of steroid hormone synthesis, including sex hormones, especially in the synthesis of male sex hormones - androgens, which subsequently form female sex hormones [7,8]. This gene plays a very important role in regulating the conversion of male sex hormones into female sex hormones [9]. Unfavorable genotypic variants of these genes can lead to disruption of androgen or estrogen synthesis and deficiency [10], which can be accompanied by a risk of infertility.

Objective of the study. To assess the role of the CYP2C19 (G681A) first-phase detoxification gene

polymorphism in the development of male infertility.

Materials and methods. The study included 140 men with infertility. Of these: 35 (25.0%) were patients with azoospermia, 105 (75.5%) were patients without azoospermia. The control group included 155 fertile men.

Genotyping of the G681A polymorphic locus of the CYP2C19 gene was carried out using real-time polymerase chain reaction (RotorGene Q, Qiagen, Germany), with preliminary isolation of genomic DNA from blood samples using the «Ribo-prep» reagent kit («InterLabService,» Russia). The analysis of the associations of this locus was conducted by comparing two samples using the «case-control» method.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the OpenEpi V.9.2 software package. Assessment of the deviation of the G681A locus genotype distribution of the CYP2C19 gene from the Hardy-Weinberg equilibrium was carried out using the modified Pearson chi-square test. Data calculations were performed using the online «Hardy-Weinberg equilibrium calculator.»

Results and discussion

In both studied samples, the actual distribution of genotypic variants of the G681A locus of the CYP2C19 gene corresponds to the theoretically expected one in HWE ($p > 0.05$). Study of the frequency distribution of the G and A alleles of this polymorphism in the healthy control group ($n=155$) revealed their occurrence in 85.5%

(n=265) and 14.5% (n=45) of cases, respectively. G/G, G/A, and A/A genotypic frequencies for this polymorphism in the control group were found in 73.6% (n=114), 23.9% (n=37), and 2.5% (n=4) of cases, respectively (see Figures 1 and 2, and Table 1).

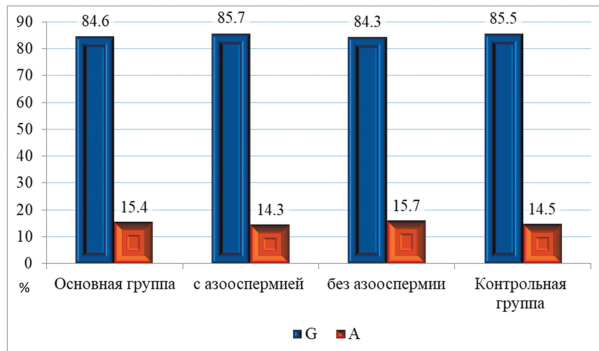


Figure 1. Distribution of alleles for the G681A polymorphism of the CYP2C19 gene in patient and control groups

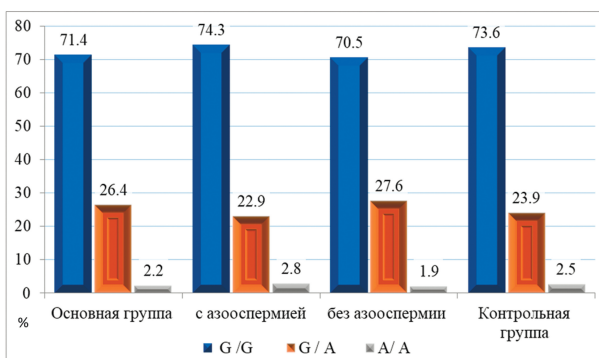


Figure 2. Distribution of CYP2C19 gene G681A polymorphism genotypes in patient and control groups

Table 1
Frequency distribution of alleles and genotypes of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in patient and control groups

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 140)	237	84.6	43	15.4	100	71.4	37	26.4	3	2.2
2	с азооспермией (n = 35)	60	85.7	10	14.3	26	74.3	8	22.9	1	2.8
3	без азооспермии (n = 105)	177	84.3	33	15.7	74	70.5	29	27.6	2	1.9
4	Контрольная группа (n = 155)	265	85.5	45	14.5	114	73.6	37	23.9	4	2.5

Simultaneously, in our studies among the main group of examined infertile men (n=140), the frequency of the major G allele was 84.6% (n=237), while the minor A allele was 15.4% (n=43). Additionally, the proportion of the G/G genotype reached 71.4% (n=100), whereas the G/A and A/A genotypes were observed in 26.4% (n=37) and 2.2% (n=3) of cases, respectively.

Among men with azoospermia, the frequencies of the G (85.7%) and A (14.3%) alleles were found to be almost identical to those in the control group. Moreover, similar data were obtained for the distribution of G/G (74.3%),

G/A (22.9%), and A/A (2.8%) genotype frequencies. Although not substantial, some differences were observed in the allele frequencies (G - 84.3% and A - 15.7%) and genotype frequencies (G/G - 70.5%, G/A - 27.6%, and A/A - 1.9%) in the group of infertile men without azoospermia compared to the control group.

The observed non-significant difference in the frequency distribution of the A allele between the main group of infertile men and the control group was characterized by its 1.1-fold increase among patients (15.4% versus 14.5%; $\chi^2=0.1$; $P=0.76$; OR=1.1; 95%CI: 0.61-1.99). This was accompanied by a non-significant 1.1-fold increase in the heterozygous G/A genotype in the main group (26.4% versus 23.9%; $\chi^2=0.3$; $P=0.60$; OR=1.1; 95%CI: 0.78-1.55) and a decrease in the homozygous mutant A/A genotype to less than once (2.1% versus 2.6%; $\chi^2=0.1$; $P=0.76$; OR=0.8; 95%CI: 0.2-3.19) compared to the control group (see Table 2).

Table 2
Differences in the frequency of allelic and genotypic variants of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in patient groups

Алели и генотипы					χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	237	84.6	265	85.5	0.1	0.76	1.0	0.63-1.58	0.9	0.47-1.73
A	43	15.4	45	14.5	0.1	0.76	1.0	0.65-1.54	1.1	0.61-1.99
G /G	100	71.4	114	73.5	0.2	0.67	1.0	0.6-1.67	0.9	0.57-1.43
G /A	37	26.4	37	23.9	0.3	0.60	1.1	0.65-1.86	1.1	0.78-1.55
A /A	3	2.1	4	2.6	0.1	0.76	0.8	0.15-4.35	0.8	0.2-3.19

Among men with azoospermia, no significant differences were found in the frequency of alleles and genotypes for the studied genetic polymorphism compared to the control values. The frequency of alleles G (85.7% vs. 85.5%) and A (14.3% vs. 14.5%) among men with azoospermia closely matched their values in the control group ($\chi^2<3.85$; $p>0.05$; OR=1.0). Similarly, the frequencies of genotypes G/G (74.3% vs. 73.5%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; OR=1.0), G/A (22.9% vs. 23.9%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; OR=0.9), and A/A (2.9% vs. 2.6%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; OR=1.1) also showed almost no differences from those in the control group. Consequently, the absence of an association between the G681A polymorphism of the CYP2C19 gene and the development of male infertility with azoospermia is quite evident (see Figures 3 and 4).

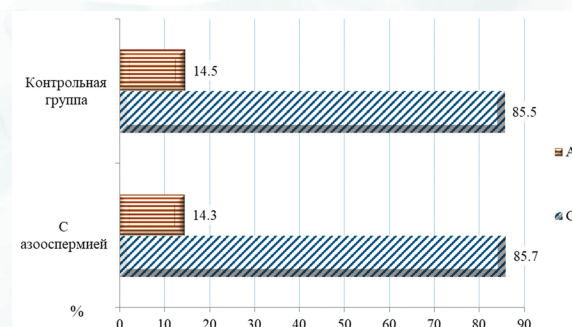


Figure 3. Frequency of CYP2C19 gene G681A polymorphism alleles in azoospermia patients and in the control group

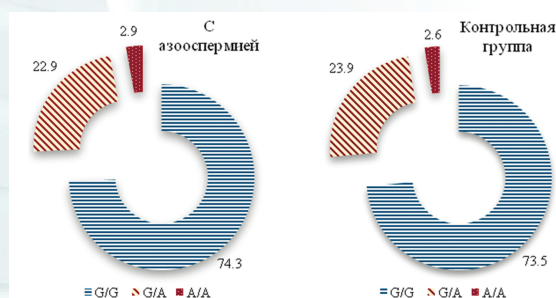


Figure 4. Distribution of genotypic variants of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in groups of patients with azoospermia and in the control group

Conclusion

Unfortunately, when analyzing the world literature, we were unable to find studies devoted to the analysis of the role of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in the etiopathogenesis of male infertility. At the same time, works related to the relationship between other genes of the detoxification system and male infertility formation are also limited to isolated studies, and the obtained data are quite contradictory [7,11]. Due to conflicting global literature data [9,12], it appears that the frequencies of G681A genotypic variants of the CYP2C19 gene and its role in the formation of various estrogen imbalance-related conditions vary across different populations and ethnic groups.

Thus, we have not found a significant relationship between the risk of male infertility development and the polymorphic variant of the G681A of the CYP2C19 gene, which allows us to conclude that this gene has no independent role in the genesis of male fertility disorders. Despite the involvement of the CYP2C19 gene G681A polymorphism in the regulation of sex hormone synthesis, especially androgens, carrying the unfavorable variant of this gene does not have an independent phenotypic effect on male fertility disorders. This may indicate a possible weak effect of the functionally unfavorable genotypic variant 681A in relation to male infertility manifestation.

Since this is one of the few studies examining the relationship between the CYP2 cytochrome gene polymorphism and the risk of male infertility development, to definitively confirm our conclusions, we consider it necessary to conduct an extended study of various phases of the xenobiotic detoxification system and its synergistically interacting gene families.

Literature

1. Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*. 2000 Mar;73(3):435-42. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00551-8. PMID: 10688992.
2. Fu L, Xiong DK, Ding XP, Li C, Zhang LY, Ding M, Nie SS, Quan Q. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Jun;29(6):521-7. doi: 10.1007/s10815-012-9741-y. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22415247; PMCID: PMC3370047.
3. Liu XG, Hu HY, Guo YH, Sun YP. Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility. *Genet Mol Res* 2016;15(2):gmr.15028426. doi: 10.4238/gmr.15028426.
4. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1):14. doi: 10.1186/s12958-018-0330-5.
5. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018; 15(6):369-84. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
6. N. T. Trang and V. T. Huyen. Polymorphism of Xenobiotic Detoxification Genes and Male Infertility. Published: November 5th, 2018, DOI: 10.5772/intechopen.79233
7. Fang J, Wang S, Wang H, Zhang S, Su S, Song Z, Deng Y, Qian J, Gu J, Liu B, Cao J, Wang Z. The Cytochrome P4501A1 gene polymorphisms and idiopathic male infertility risk: a meta-analysis. *Gene*. 2014 Feb 10;535(2):93-6. doi: 10.1016/j.gene.2013.11.011. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24316127.
8. Wang T, Hu T, Zhen J, Zhang L, Zhang Z. Association of MTHFR, NFKB1, NFKBIA, DAZL and CYP1A1 gene polymorphisms with risk of idiopathic male infertility in a Han Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017 Jul 1;10(7):7640-7649. PMID: 31966609; PMCID: PMC6965235.
9. Carreau S, Lambard S, Delalande C, Denis-Galeraud I, Bilinska B, Bourguiba S. Aromatase expression and role of estrogens in male gonad : a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003 Apr 11;1:35. doi: 10.1186/1477-7827-1-35. PMID: 12747806; PMCID: PMC155680.
10. Carreau S, Levallet J. Cytochrome P450 aromatase in male germ cells. *Folia Histochem Cytobiol*. 1997;35(4):195-202. PMID: 9619418.
11. Исхакова Г.М., Измайлова С.М., Измайлов А.А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3
12. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы - новое направление исследований в эндокринологии // Вестник РАМН. - 2012. - №3. - С. 56-61.

Значимость аллельного полиморфизма G681A гена CYP2C19 в генезе нарушения мужской фертильности.

Иргашев Д. С.¹, Гасанова Ш.С.¹, Бобоев К.Т.²

¹ СП ООО «Doctor-D-IVF», Ташкент, Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

Иргашев Дильмурад Саатович

Руководитель госпиталя, PhD, доктор медицинских наук, врач андролог-сексолог-репродуктолог, СП ООО «Doctor-D-IVF». Узбекистан, г.Ташкент

Гасанова Шахина Сардаровна

Врач-генетик, врач-лаборант 2 категории, свободный соискатель СП ООО «Doctor-D-IVF». Узбекистан, г.Ташкент

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич

MD, PhD, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной медицины и клеточных технологий при РСНПМЦГ Узбекистан, г.Ташкент

Аннотация

Проведен анализ роли полиморфизма G681A гена CYP2C19 в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Несмотря на вовлеченность данного локуса в регуляции синтеза половых гормонов, особенно андрогенов, носительства неблагоприятного варианта этого гена не обладает самостоятельным фенотипическим эффектом нарушения мужской фертильности, что позволяет сделать вывод об отсутствии самостоятельной роли этого гена в генезе нарушения мужской фертильности.

Ключевые слова: мужское бесплодие, полиморфизм G681A гена CYP2C19, аллель, генотип.

Актуальность

Мужское бесплодие представляет собой актуальную проблему современной андрологии и вносят существенный вклад (45-50%) [1] в той или иной форме бесплодных браков и примерно 15% пар детородного возраста во всем мире страдают данной патологией [2].

Известно, что мужское бесплодие может быть обусловлено генетическими факторами как в виде хромосомных изменений (синдром Кляйнфельтера и др.) или точковых генных мутаций (синдромы Кальмана, Картагенера и др.) [3,4], так и более частые случаи азооспермии, обусловленные делециями генетического локуса AZF или сочетанием мутаций гена CFTR [5].

Кроме того, существенным фактором, формирование мужское бесплодие с позиций доказательной медицины, являются нарушения в системе генов детоксикации ксенобиотиков [6]. Ген цитохрома CYP19 участвует в регуляции синтеза стероидных гормонов, в том числе половых, особенно в синтезе мужских половых гормонов - андрогенов, из которых последующим образомуются женские половые гормоны [7,8]. Данный ген играет очень важную роль в регуляции превращении мужских половых гормонов в женские половые гормоны [9]. Неблагоприятные генотипические варианты этих генов, могут привести к нарушению синтеза и дефициту андрогенов или эстроге-

нов [10], что может сопровождаться риска развитием бесплодием.

Цель работы. Оценка роли полиморфизма гена первой фазы детоксикации CYP2C19 (G681A) в формировании мужского бесплодия.

Материалы и методы. В исследование включены 140 мужчин с бесплодием. Из них: 35 (25.0%) составили пациенты с азооспермией, 105 (75.5%) - пациенты без азооспермии. В контрольную группу включили 155 фертильных мужчин.

Генотипирование полиморфного локуса G681A гена CYP2C19 осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RotorGene Q, Quagen, Германия), предварительно выделив геномной ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Анализ ассоциаций данного локуса был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакет программы OpenEpi V.9.2. Оценка отклонения распределений генотипов локуса G681A гена CYP2C19 от распределения Харди-Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет данных производились с использованием онлайн-программы «Hardy – Weinberg equilibrium calculator».

Результаты и обсуждение. В обеих исследованных выборках фактическое распределение генотипических вариантов локуса G681A гена CYP2C19 соответствует теоретически ожидаемому при РХВ ($p > 0.05$). Изучение частотного распределения аллелей G и A данного полиморфизма в группе здорового контроля ($n=155$) позволило установить их встречаемость в 85.5% ($n=265$) и 14.5% ($n=45$) случаях. Генотипические частоты G/G, G/A и A/A по данному полиморфизму в контроле выявлены в 73.6% ($n=114$), 23.9% ($n=37$) и 2.5% ($n=4$) случаях соответственно (смотрите рисунки 1 и 2. и таблицу 1).

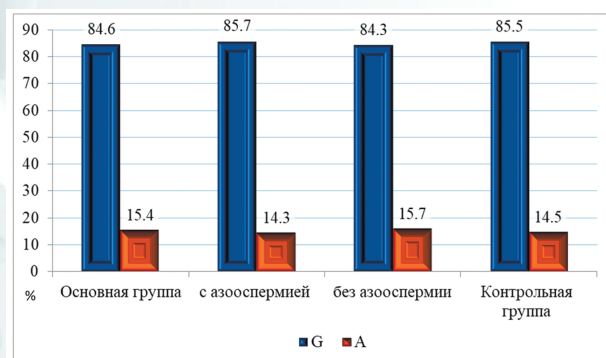


Рисунок 1. Распределение аллелей полиморфизма G681A гена CYP2C19 в группах пациентов и контроля

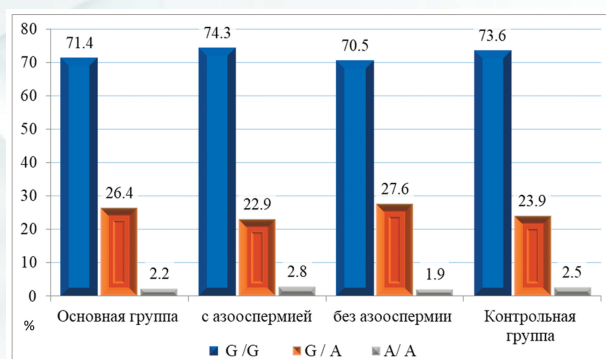


Рисунок 2. Распределение генотипов полиморфизма G681A гена CYP2C19 в группах пациентов и контроля

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G681A гена CYP2C19 в группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 140)	237	84.6	43	15.4	100	71.4	37	26.4	3	2.2
2	с азооспермией (n = 35)	60	85.7	10	14.3	26	74.3	8	22.9	1	2.8
3	без азооспермии (n = 105)	177	84.3	33	15.7	74	70.5	29	27.6	2	1.9
4	Контрольная группа (n = 155)	265	85.5	45	14.5	114	73.6	37	23.9	4	2.5

Одновременно с этим, в наших исследованиях среди основной группы обследованных мужчин с бесплодием ($n=140$) доля встречаемости мажорного аллеля G составила 84.6% ($n=237$), а минорного аллеля A – 15.4% ($n=43$). Помимо этого, доля генотипа G/G доходила до 71.4% ($n=100$), тогда как частоты генотипов G/A и A/A регистрировались в 26.4% ($n=37$) и 2.2% ($n=3$) случаях.

Среди мужчин с азооспермией частоты аллелей G (85.7%) и A (14.3%) обнаружены почти в одинаковых случаях, как и в контрольной группе. К тому же, аналогичные данные получены и в распределении частот генотипов G/G (74.3%), G/A (22.9%) и A/A (2.8%). Хотя и не существенно, но все же некоторые отличия обнаружены в доле носительства аллелей (G – 84.3% и A – 15.7%) и генотипов (G/G – 70.5%, G/A – 27.6% и A/A – 1.9%) в группе мужчин с бесплодием без азооспермии по отношению к таковым в контрольной группе.

Наблюдаемое незначимое различие в распределении частоты аллеля A между основной группой мужчин с бесплодием и контрольной группой характеризовалась его увеличением среди пациентов в 1.1 раза (15.4% против 14.5%; $\chi^2=0.1$; $P=0.76$; OR=1.1; 95%CI: 0.61-1.99). Это сопровождалось недостоверным повышением гетерозиготного генотипа G/A в основной группе в 1.1 раза (26.4% против 23.9%; $\chi^2=0.3$; $P=0.60$; OR=1.1; 95%CI: 0.78-1.55) и снижением гомозиготного мутантного генотипа A/A менее чем в один раз (2.1% против 2.6%; $\chi^2=0.1$; $P=0.76$; OR=0.8; 95%CI: 0.2-3.19) по сравнению с аналогичными в контрольной группе (смотрите таблицу 2).

Таблица 2

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G681A гена CYP2C19 в группах пациентов

Аллит и генотипы					χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	237	84.6	265	85.5	0.1	0.76	1.0	0.63-1.58	0.9	0.47-1.73
A	43	15.4	45	14.5	0.1	0.76	1.0	0.65-1.54	1.1	0.61-1.99
G/G	100	71.4	114	73.5	0.2	0.67	1.0	0.6-1.67	0.9	0.57-1.43
G/A	37	26.4	37	23.9	0.3	0.60	1.1	0.65-1.86	1.1	0.78-1.55
A/A	3	2.1	4	2.6	0.1	0.76	0.8	0.15-4.35	0.8	0.2-3.19

Среди мужчин с азооспермией, по отношению к контрольным значениям, не обнаружены какие-либо значимые различия в носительстве аллелей и генотипов по изученному генетическому полиморфизму. Так, частоты аллелей G (85.7% против 85.5%) и A (14.3% против 14.5%) среди мужчин с азооспермией почти соответствовали их значениям в контроле ($\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=1.0). В то же время, частоты генотипов G/G (74.3% против 73.5%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=1.0), G/A (22.9% против 23.9%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=0.9) и A/A (2.9% против 2.6%; $\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$; OR=1.1) также почти не имели отличий от таковых в контрольной группе. В этой связи, отсутствие ассоциации между полиморфизмом G681A гена CYP2C19 и развитием мужского бесплодия с азооспермией весьма очевидно (смотрите рисунки 3 и 4).

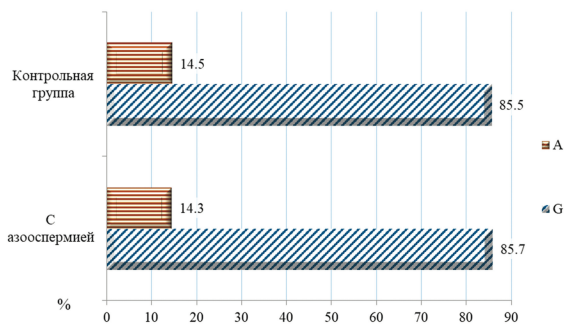


Рисунок 3. Частоты аллелей полиморфизма G681A гена CYP2C19 в группах пациентов с азооспермией и в контрольной группе

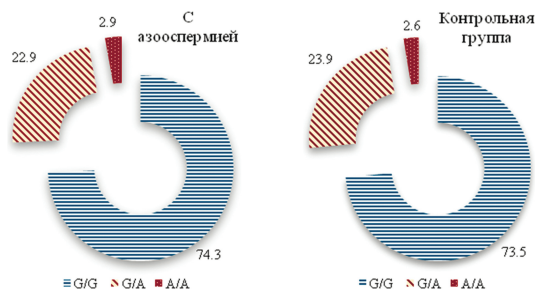


Рисунок 4. Распределение генотипических вариантов полиморфизма G681A гена CYP2C19 в группах пациентов с азооспермией и в контрольной группе

Заключение

К сожалению, при анализе мировой литературы нам не удалось найти работы, посвященные анализу роли полиморфизма G681A гена CYP2C19 в этиопатогенезе мужского бесплодия. В то же время, работ касающихся связи других генов системы детоксикации с формированием мужского бесплодия также ограничиваются единичными исследованиями, а полученные данные достаточно противоречивы [7,11]. В силу противоречивых мировых литературных данных, [9,12] по всей видимости, частоты встречаемости генотипических вариантов G681A гена CYP2C19 и его роль в формировании различных нозологий связанных с дисбалансом эстрогенов, различаются в разных популяционных и этнических группах.

Таким образом, нами не обнаружена значимая связь между риском развития мужского бесплодия и полиморфным вариантом гена G681A гена CYP2C19, что позволяет сделать заключение об отсутствии самостоятельной роли этого гена в генезе нарушения мужской фертильности. Несмотря на вовлеченность полиморфизма G681A гена CYP2C19 в регуляции синтеза половых гормонов, особенно андрогенов, носительства неблагоприятного варианта этого гена не обладает самостоятельным фенотипическим эффектом нарушения мужской фертильности, что может свидетельствовать о возможном слабом эффекте функционально неблагоприятного генотипического варианта G681A в отношении манифестации мужского бесплодия.

Поскольку это одна из малочисленных работ по изучению связи между полиморфизмом гена цитохрома CYP2 и риском развития мужского бесплодия, чтобы окончательно подтвердить наши выводы, считаем необходимым проведение расширенного исследования различных фазы системы детоксикации ксенобиотиков и синергично взаимодействующих с ним семейств генов.

Список использованной литературы:

1. Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*. 2000 Mar;73(3):435-42. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00551-8. PMID: 10688992.
2. Fu L, Xiong DK, Ding XP, Li C, Zhang LY, Ding M, Nie SS, Quan Q. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Jun;29(6):521-7. doi: 10.1007/s10815-012-9741-y. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22415247; PMCID: PMC3370047.
3. Liu XG, Hu HY, Guo YH, Sun YP. Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility. *Genet Mol Res* 2016;15(2):gmr.15028426. doi: 10.4238/gmr.15028426.
4. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1):14. doi: 10.1186/s12958-018-0330-5.
5. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018; 15(6):369-84. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
6. N. T. Trang and V. T. Huyen. Polymorphism of Xenobiotic Detoxification Genes and Male Infertility. Published: November 5th, 2018, DOI: 10.5772/intechopen.79233
7. Fang J, Wang S, Wang H, Zhang S, Su S, Song Z, Deng Y, Qian J, Gu J, Liu B, Cao J, Wang Z. The Cytochrome P450A1 gene polymorphisms and idiopathic male infertility risk: a meta-analysis. *Gene*. 2014 Feb 10;535(2):93-6. doi: 10.1016/j.gene.2013.11.011. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24316127.
8. Wang T, Hu T, Zhen J, Zhang L, Zhang Z. Association of MTHFR, NFKB1, NFKBIA, DAZL and CYP1A1 gene polymorphisms with risk of idiopathic male infertility in a Han Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017 Jul 1;10(7):7640-7649. PMID: 31966609; PMCID: PMC6965235.
9. Carreau S, Lambard S, Delalande C, Denis-Galeraud I, Bilinska B, Bourguiba S. Aromatase expression and role of estrogens in male gonad : a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003 Apr 11;1:35. doi: 10.1186/1477-7827-1-35. PMID: 12747806; PMCID: PMC155680.
10. Carreau S, Levallet J. Cytochrome P450 aromatase in male germ cells. *Folia Histochem Cytobiol*. 1997;35(4):195-202. PMID: 9619418.
11. Исхакова Г.М., Измайлова С.М., Измайлов А.А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3
12. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы - новое направление исследований в эндокринологии // Вестник РАМН. - 2012. - №3. - С. 56-61.

Reproduktiv buzilishlari bo'lgan erkaklarda FSHB geni 2 bp del deletsion mutatsiyasini o'rganish

Irgashev D.S.¹, Gasanova Sh.S.¹, Boboyev K.T.²

¹ «Doctor-D-IVF» QK MCHJ, O'zbekiston

² Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

IRGASHEV Dilmurod Saatovich

Kasalxona mudiri, fan nomzodi, androlog-seksopatolog-reproduktolog, tibbiyot fanlari doktori MChJ QK «Doctor-D-IVF». O'zbekiston, Toshkent shahri

GASANOVA Shahina Sardarovna

Genetik, 2-toifali laborant, MChJ QK «Doctor-D-IVF» O'zbekiston, Toshkent shahri

BOBOEV Qodirjon To'xtaboevich

MD, fan nomzodi, molekulyar kafedraning yetakchi ilmiy xodimi RSSPMCG da tibbiyot va uyali texnologiyalar

ANNOTATSIYA

Follikulani ogohlantiruvchi gormon (FSH) insonning ko'payishida muhim rol o'ynaydigan gonadotropindir. Bugungi kunga qadar FSHB genida ko'plab polimorfizmlar va mutatsiyali o'zgarishlar aniqlangan, ular jinsiy rivojlanishga va qondagi FSH darajasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. FSHB genining 2bp del polimorfizmining erkaklar bepustligi rivojlanishidagi roli tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepustligining turli klinik shakllariga ega bo'lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog'lom fertil erkaklar namunasi bo'yicha o'tkazildi. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, FSHB genining p.Val79GlufsTer27 geterozigota variantining azospermiya rivojlanishiga aniqlangan salbiy ta'siri erkaklarning bepustligi rivojlanishi bilan 2bp del allel varianti o'rtasida assotsiativ aloqalar mavjudligini tasdiqlovchi konsepsiyaga mos keladi.

Kalit so'zlar: erkaklar bepustligi, FSHB genining 2bp del polimorfizmi, follikulani ogohlantiruvchi gormon, oligoazospermiya.

Dolzarbligi

Ma'lumki, follikulni stimullovi gormon (FSG) lyuteinlovchi gormon (LG) va xorionik gonadotropin (XG) bilan bir qatorda insonning ko'payishida muhim ahamiyatga ega bo'lgan gonadotropinlar guruhiga kiradi. FSG urug' yo'llarining shakllanishi va faoliyatini, shuningdek, erkaklar jinsiy bezlarida (moyaklarda) spermatozoidlar ishlab chiqarilishini boshqaruvchi omil hisoblanadi. Erkaklarda FSG yetishmovchiligi qondagi testosteron miqdori me'yorida bo'lsa-da, patologik jarayon – oligoazospermiyani keltirib chiqaradi.

Bugungi kunga kelib FSHB genida jinsiy rivojlanish va qondagi FSG darajasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadigan ko'plab polimorfizmlar va mutatsion o'zgarishlar aniqlangan [3, 4, 7, 9, 10, 11, 13, 14].

Biz FSG yetishmovchiligi va shunga bog'liq ravishda erkaklarda fertil tizimning buzilishi bilan aloqador bo'lgan FSHB genining 2bp del, rs5030646 genetik mutatsiyasini (deletsiyasini) o'rganib chiqdik.

Ushbu deletsiya FSHB (2bp del) genining 3-ekzonidagi ikkinchi va uchinchi nukleotid ketma-ketligida yuzaga keladi hamda autosom-retsessiv yo'l bilan irsiylanadi. Bu mutatsiya tufayli 61 dan 86 gacha bo'lgan aminokislota kodonlarining ketma-ketligi o'zgaradi – GTG (val) GAG (glu) ga aylanadi, keyinchalik erta to'xtash kodoni paydo bo'lib, oligoazospermiya rivojlanadi [1, 2, 5, 8, 12].

Materiallar va usullar: Tadqiqotga bepustlik bilan og'rigan 140 nafar erkak kiritildi. Ulardan 35 nafari (25,0%) azoospermiyal, 105 nafari (75,5%) azoospermiyasiz bemorlar edi. Nazorat guruhiga 155 nafar fertil erkak kiritildi.

FSHB genining 2bp del polimorf lokusini genotiplash «Ribo-prep» («InterLabServis», Rossiya) reaktivlar to'plami yordamida qon namunalaridan genom DNKsini ajratib olgandan so'ng, real vaqt rejimidagi polimeraza zanjir reaksiyasi usuli bilan amalga oshirildi (RotorGene Q, Quagen, Germaniya). Ushbu lokus assotsiatsiyalari tahlili «holat-nazorat» turdagi ikkita tanlanmani taqqoslash orqali o'tkazildi.

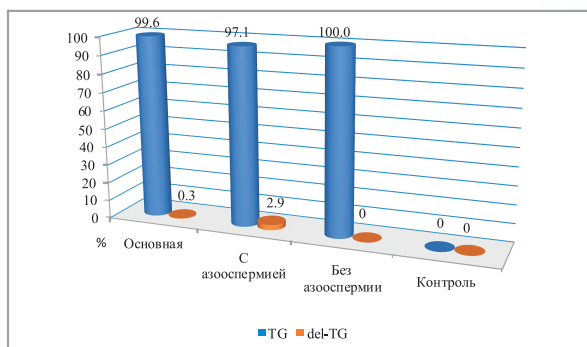
Olingan natijalarni statistik qayta ishlash OpenEpi V.9.2 dasturiy paketi yordamida amalga oshirildi. FSHB genining 2bp del lokusi genotiplari taqsimotining Xardi-Vaynberg taqsimotidan og'ishini baholash Pirsonning modifikatsiyalangan xi-kvadrat mezonini orqali o'tkazildi. Ma'lumotlar hisob-kitobi «Hardy-Weinberg equilibrium calculator» onlayn dasturi yordamida amalga oshirildi.

Natijalar va muhokama

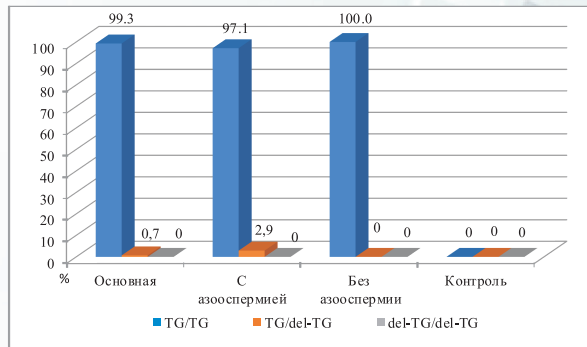
Tekshirilgan 140 nafar erkak bepustligi bo'lgan bemordan va 155 nafar sog'lom nazoratdan mutatsiya varianti faqat azoospermialy bemorlar kichik guruhida (2,9%) 1 nafar erkakda (0,7%) geterozigota holatida aniqlandi. Shu bilan birga, ushbu bemorda sY1192 (AZFs) tipidagi AZF genida deletsia, nospetsifik xromosoma o'zgarishlari: urug' yo'lining obstruksiya va kuchsiz ifodalangan gipogonadizm aniqlangani qayd etildi. Ushbu holatda bepustlik mazkur genetik o'zgarishlar bilan ham bog'liq bo'lishi mumkinligi istisno etilmaydi.

FSHB genining 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter gomozigot genotipi tadqiqot guruhida va bemorlarning kichik guruhlarida aniqlanmadi.

Erkak bepustligi bo'lgan bemorlarning umumiy guruhida ushbu mutatsiyaning allel chastotasi juda past bo'lib, 0,005 ni tashkil etdi (1-jadval). Bu ma'lumotlar haqiqatda aniqlangan geterozigotalarning juda kam uchrashini va shunga mos ravishda bizning populyatsiyamizda ushbu lokusning geterozigotalik darajasi pastligini ko'rsatadi. Hozirgi kunga qadar FSHB genining 2bp del, rs5030646 geterozigot genotipining erkaklarda reproduktiv funktsiya buzilishi rivojlanishiga salbiy ta'siri haqida ishonchli ma'lumotlar mavjud emas.



1-rasm. FSHB genidagi 2bp del polimorfizmi allellarining bemorlar va nazorat guruhlarida taqsimlanish chastotasi (rs5030646)



2-rasm. FSHB genidagi 2bp del polimorfizmi genotiplarining bemorlar va nazorat guruhlarida taqsimlanishi (rs5030646)

1 jadval

FSHB genidagi 2bp del polimorfizmi allellari va genotiplarining bemorlar va nazorat guruhlarida taqsimlanish chastotasi (rs5030646)

№	Группа	Частота распределения									
		аллелей				генотипов					
		TG		del-TG		TG/TG		TG/del-TG		del-TG/del-TG	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа, (n=140)	279	99.6	1	0.3	139	99.3	1	0.7	0	-
1.2	с азооспермией, (n=35)	68	97.1	2	2.9	34	97.1	1	2.9	0	-
1.3	без азооспермии, (n=105)	210	100.0	0	-	105	100.0	0	-	0	-
1.4	Контрольная группа, (n=155)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

Hozirgi kunga qadar ushbu mutatsiya to'rtta tadqiqotda qayd etilgan bo'lib, u FSG tanqisligi bo'lgan jami to'rtta bemorda, shu jumladan uch bemorda gomozigot variantda (Matthews et al., 1993; Matthews et al. 1997; Phillip et al. 1998) va bir holatda murakkab geterozigot holatda (Layman et al. 1997) aniqlangan. Nagirnaja, L. va boshqalar (2010) ushbu mutatsiyani FSHB genidagi 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter deb nomlashgan.

Shuningdek, 2bp del varianti oilaning oltita sog'lom a'zosida geterozigot holatda mavjud bo'lganligi ma'lum (Matthews et al., 1993; Layman et al., 1997; Phillip et al., 1998). Jamoaviy ma'lumotlarga asoslanib,

p.Val79GlufsTer27 varianti izolyatsiyalangan FSG tanqisligi uchun patogen sifatida tasniflanadi. Ushbu variant ICSL tomonidan sog'lom deb hisoblangan populyatsiyada moyillik skriningining bir qismi sifatida kuzatilgan.

FSHB genining 2bp del delesiya sinifining gomozigot turi birinchi marta Matthews et al. (1993) tomonidan izolyatsiyalangan FSG tanqisligi bilan birlamchi amenoreyali italiyalik va isroillik ayollarda aniqlangan (Matthews et al. (1997)). Shu bilan birga, bemorning 18 yoshli qizi va uning singlisida 2bp del delesiya sinifining geterozigot varianti aniqlangan. Biroq, ikkala ayolda ham qon zardobida FSG ning normal darajasi va muntazam hayz sikli kuzatilgan. Bundan tashqari, bemorning hamshirasida 3 ta normal homiladorlik kechgan, bu ushbu mutatsiyaning geterozigot tashuvchilarida reproduktiv funktsiya buzilmaganligini ko'rsatadi.

Erkaklar orasida ushbu mutatsiyaning gomozigot varianti 18 yoshli, FSGning izolyatsiyalangan tanqisligi bilan gipogonadizm bo'lgan bemorda aniqlangan (Phillip et al. 1998). Shu bilan birga, uning sog'lom ota-onasi va akasi delesiyaning geterozigot tashuvchilari bo'lgan.

Bugungi kunga kelib, ushbu ma'lumotlarga asoslanib, FSHB genining p.Val79GlufsTer27 varianti FSGning izolyatsiyalangan tanqisligi uchun patologik deb tasniflanadi.

Shunday qilib, biz aniqlagan FSHB genining p.Val79GlufsTer27 geterozigot variantining azoospermiya rivojlanishiga salbiy ta'siri erkaklar bepustligi rivojlanishi bilan 2bp del allele varianti o'rtasidagi assotsiativ aloqalar mavjudligini tasdiqlovchi konsepsiyaga mos keladi. Ushbu delesiya mavjudligini o'rganish, uni aniqlashning past chastotasiga qaramay, reproduktologiya amaliyotida, xususan, azoospermiyani erta va aniq tashxislashda, shuningdek, davolash strategiyasini optimallashtirish va YRT dasturlarini tanlashda qo'llanilishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. Bhartiya D, Patel H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res.* 2021 Oct 30;14(1):144.
2. Phillip M., Arbelle J.E., Segev Y., Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N. Engl. J. Med.* 1998;**338**:1729–1732.
3. Zhang J, Tang SY, Zhu XB, Li P, Lu JQ, Cong JS, Wang LB, Zhang F, Li Z. Whole exome sequencing and trio analysis to broaden the variant spectrum of genes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl.* 2021 May-Jun;23(3):288-293.
4. Bhartiya, D., Patel, H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res* **14**, 144 (2021).
5. Gohil A, Eugster EA. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):741-757.
6. K. D. Kokoreva, I. S. Chugunov, O. B. Bezlepina. (2021) Molecular genetics and phenotypic features of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology* **67**:4, 46–56.
7. Layman L.C., Lee E.J., Peak D.B., Namnoum A.B., Vu K.V., van Lingen B.L., Gray M.R., McDonough P.G., Reindollar R.H., Jameson J.L. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N. Engl. J. Med.* 1997;**337**:607–611.
8. Layman LC, Porto AL, Xie J, da Motta LA, da Motta LD, Weiser W, Sluss PM. FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug;87(8):3702-7.
9. Lundin K, Sepponen K, Vayrynen P, Liu X, Yohannes DA, Survila M, Ghimire B, Kansakoski J, Katayama S, Partanen J, Vuoristo S, Paloviita P, Rahman N, Raivio T, Luiro K, Huhtaniemi I, Varjosalo M, Tuuri T, Tapanainen JS. Human pluripotent stem cell-derived cells endogenously expressing follicle-stimulating hormone receptors: modeling the function of an inactivating receptor mutation. *Mol Hum Reprod.* 2022 Apr 29;28(5): gaac012.
10. Matthews C, Chatterjee VK. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone re-revisited. *N Engl J Med.* 1997 Aug 28;337(9):642.
11. Matthews C.H., Borgato S., Beck-Peccoz P., Adams M., Tone Y., Gambino G., Casagrande S., Tedeschini G., Benedetti A., Chatterjee V.K. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat. Genet.* 1993;5:83–86.
12. Nagirnaja, L., Rull, K., Uuskula, L., Hallast, P., Grigorova, M., Laan, M. Genomics and genetics of gonadotropin beta-subunit genes: unique FSHB and duplicated LHB/CGB loci. *Molec. Cell. Endocr.* 329: 4-16, 2010.
13. Shah W, Khan R, Shah B, Khan A, Dil S, Liu W, Wen J, Jiang X. The Molecular Mechanism of Sex Hormones on Sertoli Cell Development and Proliferation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jul 23;12:648141.
14. Siegel ET, Kim HG, Nishimoto HK, Layman LC. The molecular basis of impaired follicle-stimulating hormone action: evidence from human mutations and mouse models. *Reprod Sci.* 2013 Mar;20(3):211-33.

Study of the 2bp del deletion mutation of the FSHB gene among men with reproductive disturbances

Irgashev D. S.¹, Gasanova Sh.S.¹, Boboev K.T.²

¹ JV LLC «Doctor-D-IVF», Doctor of Medical Sciences, Tashkent, Uzbekistan

² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Uzbekistan

IRGASHEV Dilmurad Saatovich

Head of Hospital, PhD, doctor of Medical sciences andrologist-sexopathologist-reproductologist, JV LLC «Doctor-D-IVF». Uzbekistan, Tashkent city

GASANOVA Shakhina Sardarovna

Geneticist, Laboratory assistant of the 2nd category, free applicant JV LLC «Doctor-D-IVF» Uzbekistan, Tashkent

BOBOEV Kodirjon Tukhtabaevich

MD, DSc, Leading Researcher, Department of Molecular medicine and cellular technologies at RSSPMCH MoH RUz

ANNOTATION

Follicle-stimulating hormone (FSH) is a gonadotropin that plays an important role in human reproduction. To date, a lot of polymorphisms and mutational changes have been identified in the FSHB gene, which have a significant impact on sexual development and on the level of FSH in the blood. The role of the 2bp del polymorphism of the FSHB gene in the development of male infertility was analyzed. The study was conducted on a sample of 140 patients with various clinical forms of male infertility and 155 conditionally healthy fertile men. The obtained results showed that the revealed negative effect of the heterozygous variant p.Val79GluTer27 of the FSHB gene on the development of azoospermia is consistent with the concept confirming the presence of associative links between the 2bp del allelic variant with the development of male infertility.

Keywords: male infertility, 2bp del polymorphism of the FSHB gene, follicle-stimulating hormone, oligoazoospermia.

Relevance

As is known, follicle-stimulating hormone (FSH), along with luteinizing hormone (LH) and chorionic gonadotropin (hCG), belongs to the gonadotropins that play an important role in human reproduction. FSH regulates the formation and function of seminiferous tubules, as well as sperm production in the male sex glands (testes). FSH deficiency in men leads to a pathological process - oligoazoospermia, with normal blood testosterone levels.

To date, numerous polymorphisms and mutations have been identified in the FSHB gene, which significantly influence sexual development and blood FSH levels [3, 4, 7, 9, 10, 11, 13, 14].

We conducted a search for the genetic mutation (deletion) 2bp del, rs5030646 in the FSHB gene,

associated with FSH deficiency and, consequently, with disruption of the male fertility system.

This deletion occurs in the second and third nucleotide sequences of exon 3 in the FSHB gene (2bp del) and is transmitted in an autosomal recessive manner. Due to this mutation, the sequence of amino acid codons from 61 to 86 changes from GTG (val) to GAG (glu), followed by a premature stop codon and the development of oligoazoospermia [1, 2, 5, 8, 12].

Objective. To assess the role of the FSHB gene 2bp del polymorphism in the development of male infertility.

Materials and methods. The study included 140 men with infertility. Of these: 35 (25.0%) were patients with azoospermia, 105 (75.5%) were patients without azoospermia. The control group included 155 fertile men.

Genotyping of the 2bp del polymorphic locus of the FSHB gene was carried out using real-time polymerase chain reaction (RotorGene Q, Qiagen, Germany), with preliminary isolation of genomic DNA from blood samples using the «Ribo-prep» reagent kit («InterLabService», Russia). The analysis of associations for this locus was conducted by comparing two samples using the «case-control» method.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the OpenEpi V.9.2 software package. Assessment of the deviation of genotype distributions for the 2bp del locus of the FSHB gene from the Hardy-Weinberg equilibrium was performed using the modified Pearson's chi-square test. Data calculations were performed using the online «Hardy-Weinberg equilibrium calculator.»

Results and discussion

Among the 140 male infertility patients and 155 healthy controls examined, the mutation variant was found only in a heterozygous state in 1 man (0.7%) in the subgroup of patients with azoospermia (2.9%). It should be noted that this patient was also found to have a deletion in the AZF gene of the sY1192 type (AZFc), non-specific chromosomal changes, obstruction of the vas deferens, and mild hypogonadism. It is possible that infertility in this case may also be related to these genetic changes.

The homozygous genotype 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter of the FSHB gene was not detected in the studied group or subgroups of patients.

The allele frequency of this mutation in the general group of male infertility patients was extremely low at 0.005 (Table 1). These data indicate an extremely low frequency of actually identified heterozygotes and, accordingly, a low level of heterozygosity for this locus in our population. To date, there is no reliable data on the negative effect of the heterozygous genotype 2bp del, rs5030646 of the FSHB gene on the development of reproductive dysfunction in men.

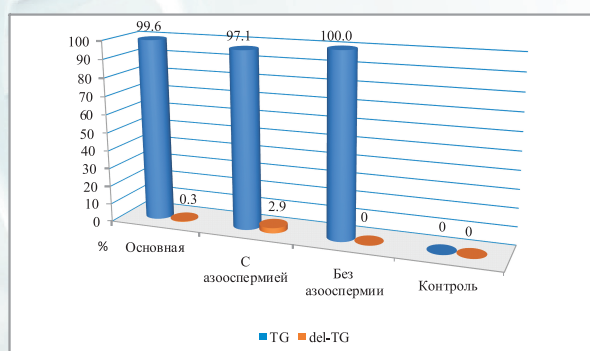


Figure 1. Allele frequency distribution of the 2bp deletion polymorphism in the FSHB gene among patient and control groups (rs5030646)

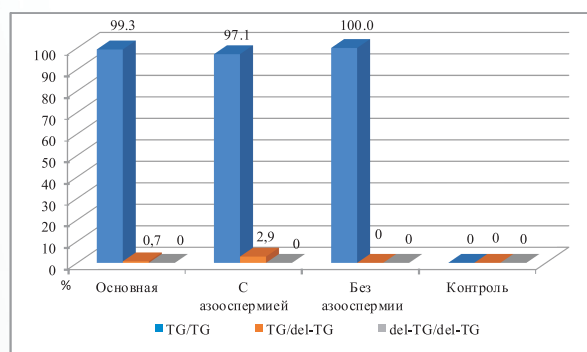


Figure 2. Distribution of genotypes for the 2bp deletion polymorphism in the FSHB gene among patient and control groups (rs5030646)

Frequency distribution of alleles and genotypes for the 2bp deletion polymorphism in the FSHB gene among patient and control groups (rs5030646)

№	Group	Frequency distribution:									
		alleles				genotypes					
		TG		del-TG		TG/TG		TG/del-TG		del-TG/del-TG	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Main group, (n=140)	279	99.6	1	0.3	139	99.3	1	0.7	0	-
1.2	With azoospermia, (n=35)	68	97.1	2	2.9	34	97.1	1	2.9	0	-
1.3	Without azoospermia, (n=105)	210	100.0	0	-	105	100.0	0	-	0	-
1.4	Control group, (n=155)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

To date, this mutation has been reported in four studies, where it was found in a total of four patients with FSH deficiency, including three patients with the homozygous variant (Matthews et al., 1993; Matthews et al., 1997; Phillip et al. 1998) and one case in a compound heterozygous state (Layman et al. 1997). The authors Nagirnaia, L., et al., (2010) named this mutation 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter in the FSHB gene.

It is also known that the 2bp del variant was present in six healthy family members in a heterozygous state (Matthews et al., 1993; Layman et al., 1997; Phillip et al., 1998). Based on collective data, the p.Val79GlufsTer27 variant is classified as pathogenic for isolated FSH deficiency. This variant was observed by ICSL as part of predisposition screening in an apparently healthy population.

The homozygous type of 2bp del deletion in the FSHB gene was first identified by Matthews et al. (1993) in Italian and Israeli women with primary amenorrhea and isolated FSH deficiency (Matthews et al. (1997)). In this case, the patient's 18-year-old daughter and her sister were found to have a heterozygous variant of the 2bp del deletion. However, both women had normal serum FSH levels and regular menstrual cycles. Additionally, the patient's sister had 3 normal pregnancies, indicating that heterozygous carriers of this mutation have unimpaired reproductive function.

Among men, this mutation in the homozygous variant was identified in an 18-year-old patient with hypogonadism and isolated FSH deficiency by Phillip et al. (1998). His apparently healthy parents and brother were heterozygous carriers of the deletion.

To date, based on these data, the p.Val79GlufsTer27 variant of the FSHB gene is classified as pathogenic for isolated FSH deficiency.

Thus, the negative effect of the heterozygous p.Val79GlufsTer27 variant of the FSHB gene on the development of azoospermia that we identified is consistent with the concept confirming the association between the 2bp del allele variant and the development of male infertility. Despite the low frequency of its detection, testing for this deletion can be applied in clinical reproductive medicine, particularly in the early accurate diagnosis of azoospermia, as well as in optimizing treatment strategies and selecting ART programs.

References

1. Bhartiya D, Patel H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res.* 2021 Oct 30;14(1):144.
2. Phillip M., Arbelle J.E., Segev Y., Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N. Engl. J. Med.* 1998;338:1729–1732.
3. Zhang J, Tang SY, Zhu XB, Li P, Lu JQ, Cong JS, Wang LB, Zhang F, Li Z. Whole exome sequencing and trio analysis to broaden the variant spectrum of genes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl.* 2021 May-Jun;23(3):288–293.
4. Bhartiya, D., Patel, H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res* 14, 144 (2021).
5. Gohil A, Eugster EA. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):741–757.
6. K. D. Kokoreva, I. S. Chugunov, O. B. Bezlepkin. (2021) Molecular genetics and phenotypic features of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology* 67:4, 46–56.
7. Layman L.C., Lee E.J., Peak D.B., Namnoum A.B., Vu K.V., van Lingen B.L., Gray M.R., McDonough P.G., Reindollar R.H., Jameson J.L. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N. Engl. J. Med.* 1997;337:607–611.
8. Layman LC, Porto AL, Xie J, da Motta LA, da Motta LD, Weiser W, Sluss PM. FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug;87(8):3702–7.
9. Lundin K, Sepponen K, Vayrynen P, Liu X, Yohannes DA, Survila M, Ghimire B, Kansakoski J, Katayama S, Partanen J, Vuoristo S, Paloviita P, Rahman N, Raivio T, Luiro K, Huhtaniemi I, Varjosalo M, Tuuri T, Tapanainen JS. Human pluripotent stem cell-derived cells endogenously expressing follicle-stimulating hormone receptors: modeling the function of an inactivating receptor mutation. *Mol Hum Reprod.* 2022 Apr 29;28(5): gaaco12.
10. Matthews C, Chatterjee VK. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone re-revisited. *N Engl J Med.* 1997 Aug 28;337(9):642.
11. Matthews C.H., Borgato S., Beck-Peccoz P., Adams M., Tone Y., Gambino G., Casagrande S., Tedeschini G., Benedetti A., Chatterjee V.K. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat. Genet.* 1993;5:83–86.
12. Nagirnaja, L., Rull, K., Uuskula, L., Hallast, P., Grigorova, M., Laan, M. Genomics and genetics of gonadotropin beta-subunit genes: unique FSHB and duplicated LHB/CGB loci. *Molec. Cell. Endocr.* 329: 4–16, 2010.
13. Shah W, Khan R, Shah B, Khan A, Dil S, Liu W, Wen J, Jiang X. The Molecular Mechanism of Sex Hormones on Sertoli Cell Development and Proliferation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jul 23;12:648141.
14. Siegel ET, Kim HG, Nishimoto HK, Layman LC. The molecular basis of impaired follicle-stimulating hormone action: evidence from human mutations and mouse models. *Reprod Sci.* 2013 Mar;20(3):211–33.

Исследование делеционной мутации 2bp del гена FSHB среди мужчин с нарушением репродуктивной системы

Иргашев Д. С.¹, Гасанова Ш.С.¹, Бобоев К.Т.²

¹ СП ООО «Doctor-D-IVF», Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

Иргашев Дильмурад Саатович

Руководитель госпиталя, PhD, доктор медицинских наук, врач андролог-сексопатолог-репродуктолог, СП ООО «Doctor-D-IVF», Узбекистан, г.Ташкент

Гасанова Шахина Сардаровна

Врач-генетик, врач-лаборант 2 категории, свободный соискатель СП ООО «Doctor-D-IVF» Узбекистан, г.Ташкент

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич

MD, PhD, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной медицины и клеточных технологий при РСНПМЦГ Узбекистан, г.Ташкент

АННОТАЦИЯ

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) относится к гонадотропинам, играющим важную роль в репродукции человека. К настоящему времени в гене FSHB выявлено достаточно много полиморфизмов и мутационных изменений, которые оказывают значительное влияние на половое развитие и на уровень ФСГ в крови. Проведен анализ роли полиморфизма 2bp del гена FSHB в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Полученные результаты показали, что выявленный негативный эффект гетерозиготного варианта p.Val79GlufsTer27 гена FSHB на развитие азооспермии согласуется с концепцией, подтверждающей наличие ассоциативных связей между аллельным вариантом 2bp del с развитием мужского бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, полиморфизма 2bp del гена FSHB, фолликулостимулирующий гормон, олигоазооспермия.

Актуальность

Как известно, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) наряду с лютеинизирующим гормоном (ЛГ) и хорионическим гонадотропином (ХГЧ) относится к гонадотропинам, играющим важную роль в репродукции человека. ФСГ является регулятором формирования и работоспособности семенных канатиков, а также, выработки сперматозоидов в мужских половых железах (яичках). Недостаточность ФСГ в организме у мужчин формирует патологический процесс – олигоазооспермию, при нормальном уровне концентрации тестостерона в крови.

К настоящему времени в гене FSHB выявлено достаточно много полиморфизмов и мутационных изменений, которые оказывают значительное влияние на половое развитие и на уровень ФСГ в крови [3, 4, 7, 9, 10, 11, 13, 14.].

Нами был проведен поиск генетической мутации (делеции) 2bp del, rs5030646 гена FSHB, ассоциированной с недостаточностью ФСГ и соответственно, с нарушением фертильной системы мужчин.

Данная делеция возникает во второй и третьей нуклеотидных последовательностях экзона 3 в гене FSHB (2bp del) и передается аутосомно-рецессивным

путем. Вследствие данной мутации изменяется последовательность аминокислотных кодонов с 61 по 86 - GTG (val) на GAG (glu) с последующим преждевременным стоп-кодоном и развитием олигоазоспермии [1, 2, 5, 8, 12].

Цель работы. Оценка роли полиморфизма 2bp del гена FSHB в формировании мужского бесплодия.

Материалы и методы. В исследование включены 140 мужчин с бесплодием. Из них: 35 (25.0%) составили пациенты с азооспермией, 105 (75.5%) - пациенты без азооспермии. В контрольную группу включили 155 фертильных мужчин.

Генотипирование полиморфного локуса 2bp del гена FSHB осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RotorGene Q, Quagen, Германия), предварительно выделив геномной ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Анализ ассоциаций данного локуса был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакет программы OpenEpi V.9.2. Оценка отклонения распределений

генотипов локуса 2bp del гена FSHB от распределения Харди–Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет данных производились с использованием онлайн-программы «Hardy – Weinberg equilibrium calculator».

Результаты и обсуждение. Из исследованных 140 пациентов с мужским бесплодием и 155 здоровых контроля мутационный вариант встречался только в гетерозиготном состоянии у 1 мужчин (0.7%) в подгруппе пациентов с азооспермией (2.9%). При этом следует отметить, что пациента с были обнаружены делеция в гене AZF типа sY1192 (AZFc), неспецифические хромосомные изменения: обструкция семявыносящего протока и слабовыраженный гипогонадизм. Не исключено, что бесплодие в данном случае также может быть связано с этими генетическими изменениями.

Гомозиготный генотип 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter гена FSHB в исследованной группе и в подгруппах пациентов не был выявлен.

Аллельная частота данной мутации в общей группе пациентов с мужским бесплодием оказалась крайне низкой и составила 0.005 (таблица 1). Эти данные свидетельствуют о крайне низкой частоте фактически выявленных гетерозигот, и соответственно о низком уровне гетерозиготности данного локуса в нашей популяции. К настоящему времени отсутствуют достоверные данные о негативном эффекте гетерозиготного генотипа 2bp del, rs5030646 гена FSHB в отношении развития нарушения репродуктивной функции у мужчин.

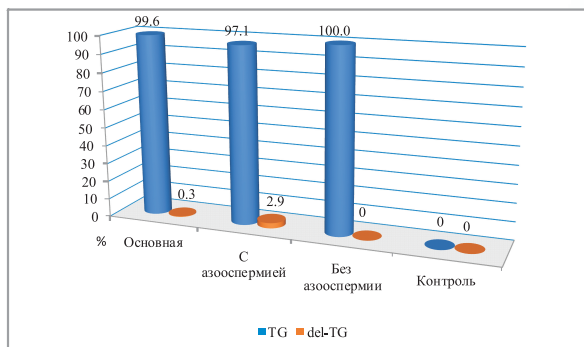


Рисунок 1. Частота распределения аллелей полиморфизма 2bp del в гене FSHB в группах пациентов и контроля (rs5030646)

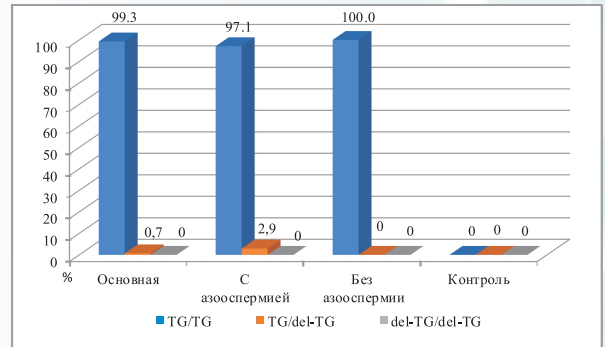


Рисунок 2. Распределение генотипов полиморфизма 2bp del в гене FSHB в группах пациентов и контроля (rs5030646).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма 2bp del в гене FSHB в группах пациентов и контроля (rs5030646)

№	Группа	Частота распределения									
		аллелей				генотипов					
		TG		del-TG		TG/TG		TG/del-TG		del-TG/del-TG	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа, (n=140)	279	99.6	1	0.3	139	99.3	1	0.7	0	-
1.2	с азооспермией, (n=35)	68	97.1	2	2.9	34	97.1	1	2.9	0	-
1.3	без азооспермии, (n=105)	210	100.0	0	-	105	100.0	0	-	0	-
1.4	Контрольная группа, (n=155)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

К настоящему времени о данной мутации сообщалось в четырех исследованиях, в которых она была обнаружена, в общей сложности у четырех пациентов с дефицитом ФСГ, в том числе у трех пациентов в гомозиготном варианте (Matthews et al., 1993; Matthews et al. 1997; Phillip et al. 1998) и в одном случае в сложном гетерозиготном состоянии (Layman et al. 1997). Авторы Nagirnaia, L., et al., (2010) назвали данную мутацию- 2631TGdel, Val61del2bp/87Ter в гене FSHB.

Также известно, что вариант 2bp del присутствовал у шести здоровых членов семьи в гетерозиготном состоянии (Matthews et al., 1993; Layman et al., 1997; Phillip et al., 1998). На основании коллективных данных вариант p.Val79GlufsTer27 классифицируется как патогенный для изолированного дефицита ФСГ. Этот вариант наблюдался ICSL как часть скрининга предрасположенности в якобы здоровой популяции.

Впервые гомозиготный тип делеции 2bp del гена FSHB идентифицирован Matthews et al. (1993) у итальянских и израильских женщин с первичной аменореей с изолированного дефицита ФСГ (Matthews et al (1997)). При этом, у 18-летней дочери пациента и ее сестры был выявлен гетерозиготный вариант делеции 2bp del. Однако, у обеих женщин выявлены нормальные уровни ФСГ в сыворотке крови и регулярные менструальные циклы. Кроме того, у сестры пациентки было 3 нормальные беременности, что свидетельствует о том, что у гетерозиготных носителей данной мутации, репродуктивная функция не нарушена.

Среди мужчин данная мутация в гомозиготном варианте выявлена у 18-летнего пациента с гипогонадизмом с изолированным дефицитом ФСГ Phillip et al. (1998). При этом, его условно-здоровые родители и брат были гетерозиготными носителями по делеции.

К настоящему времени на основании этих данных, вариант p.Val79GlufsTer27 гена FSHB классифицируется как патологический для изолированного дефицита ФСГ.

Таким образом, выявленный нами негативный эффект гетерозиготного варианта p.Val79GlufsTer27 гена FSHB на развитие азооспермии согласуется с концепцией, подтверждающей наличие ассоциативных связей между аллельным вариантом 2bp del с развитием мужского бесплодия. Исследование на наличие данной делеции, несмотря на низкую частоту её выявления, может быть применено в клинической практике репродуктологии, в частности, в ранней точной диагностике азооспермии, а также, при оптимизации стратегии лечения и для подбора программ ВРТ.

Список использованной литературы:

1. Bhartiya D, Patel H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res.* 2021 Oct 30;14(1):144.
2. Phillip M., Arbelles J.E., Segev Y., Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N. Engl. J. Med.* 1998;**338**:1729–1732.
3. Zhang J, Tang SY, Zhu XB, Li P, Lu JQ, Cong JS, Wang LB, Zhang F, Li Z. Whole exome sequencing and trio analysis to broaden the variant spectrum of genes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl.* 2021 May-Jun;23(3):288–293.
4. Bhartiya, D., Patel, H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res* **14**, 144 (2021).
5. Gohil A, Eugster EA. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):741–757.
6. K. D. Kokoreva, I. S. Chugunov, O. B. Bezlepina. (2021) Molecular genetics and phenotypic features of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology* **67**:4, 46–56.
7. Layman L.C., Lee E.J., Peak D.B., Namnoum A.B., Vu K.V., van Lingen B.L., Gray M.R., McDonough P.G., Reindollar R.H., Jameson J.L. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N. Engl. J. Med.* 1997;**337**:607–611.
8. Layman LC, Porto AL, Xie J, da Motta LA, da Motta LD, Weiser W, Sluss PM. FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug;87(8):3702–7.
9. Lundin K, Sepponen K, Vayrynen P, Liu X, Yohannes DA, Survila M, Ghimire B, Kansakoski J, Katayama S, Partanen J, Vuoristo S, Paloviita P, Rahman N, Raivio T, Luiro K, Huhtaniemi I, Varjosalo M, Tuuri T, Tapanainen JS. Human pluripotent stem cell-derived cells endogenously expressing follicle-stimulating hormone receptors: modeling the function of an inactivating receptor mutation. *Mol Hum Reprod.* 2022 Apr 29;28(5): gaac012.
10. Matthews C, Chatterjee VK. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone re-revisited. *N Engl J Med.* 1997 Aug 28;337(9):642.
11. Matthews C.H., Borgato S., Beck-Peccoz P., Adams M., Tone Y., Gambino G., Casagrande S., Tedeschini G., Benedetti A., Chatterjee V.K. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat. Genet.* 1993;5:83–86.
12. Nagirnaja, L., Rull, K., Uuskula, L., Hallast, P., Grigorova, M., Laan, M. Genomics and genetics of gonadotropin beta-subunit genes: unique FSHB and duplicated LHB/CGB loci. *Molec. Cell. Endocr.* 329: 4–16, 2010.
13. Shah W, Khan A, Shah B, Khan S, Dil S, Liu W, Wen J, Jiang X. The Molecular Mechanism of Sex Hormones on Sertoli Cell Development and Proliferation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jul 23;12:648141.
14. Siegel ET, Kim HG, Nishimoto HK, Layman LC. The molecular basis of impaired follicle-stimulating hormone action: evidence from human mutations and mouse models. *Reprod Sci.* 2013 Mar;20(3):211–33.

Analysis of AZF microdeletions in patients with male infertility

Dilmurad Irgashev¹, Shahina Gasanova², Abdukodir Boboev³, Saidnairkhon Alyavi⁴

¹ PhD, «Doctor-D-IVF» LLC

² «Doctor-D-IVF» LLC

³ MD, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology

⁴ PhD, docent, Tashkent State Dental Institute
Tashkent, Uzbekistan

Annotation

The AZF genetic locus is located in the long arm of the Y-chromosome and contains a large number of specific genes responsible for the formation of spermatozoa. AZF microdeletions in the formation of male infertility were analyzed. The study was conducted on a sample of 140 patients with various clinical forms of male infertility and 155 conditionally healthy fertile men. The study of Y-chromosome microdeletions and cytogenetic changes made it possible to establish the etiopathogenesis and genetic cause of reproductive dysfunction in men in the Uzbek population.

Key words: male infertility, AZF microdeletion, Y-chromosome, gene, spermatogenesis.

Relevance

The results of numerous studies demonstrate the convincing role of genetic factors in the etiopathogenesis of male reproductive dysfunction [1,2,3]. In addition to chromosomal karyotype abnormalities (Klinefelter syndrome, XX-male, balanced and unbalanced chromosomal rearrangements, gonosomal mosaicism, etc.), genetic mutations in a specific region of the Y chromosome - the AZF locus - play an important role in the impairment of reproductive function in men [4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]. The AZF genetic locus is located on the long arm of the Y chromosome (Yq11.22-23) and contains a large number of specific genes responsible for the process of sperm formation (spermatogenesis) [14,15,16,17]. The AZF locus of the Y chromosome is divided into three subregions: AZFa, AZFb, and AZFc, which include genes directly involved in regulating the process of development, maturation, and formation of sex cells - spermatozoa. It should be emphasized that due to its direct regulatory influence on the spermatogenesis process, this Y-chromosome locus has been named the «azoospermia factor» (ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human. Ed.: L.G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid. Basel: Karger, 2013. 140 p) [18,19].

In this locus, both large deletional changes detected by cytogenetic methods and numerous microdeletions identified through molecular genetic methods were found. The occurrence of such mutations disrupts the formation of male germ cells in the reproductive organ (testicles) of men [20,21].

Objective: To assess the role of AZF microdeletions in male infertility.

Materials and methods: The study included 140 infertile men. Of these, 35 (25.0%) were patients with azoospermia, and 105 (75.0%) were patients without azoospermia. The control group consisted of 155 fertile men. All patients underwent two separate semen analyses in accordance with the 2010 WHO recommendations [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. World Health Organization, 2010].

Genotyping of the AZF locus (AZFa, AZFb, and AZFc) was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR) using a commercial kit from NPO Litex (Russia) on a RotorGeneQ device (Quagen, Germany), following preliminary isolation of genomic DNA from blood samples using the «Ribo-prep» reagent kit («InterLabService», Russia). The analysis of associations for this locus was conducted by comparing two sample groups using the case-control method.

Results and Discussion

As shown in Table 1, among the 140 examined infertile patients and the control sample, AZF locus deletions were found in 8 (5.7%) patients. In the group of fertile men (control group), no Y-deletions were detected. The difference in the frequency of AZF locus deletions between the groups reached statistical significance ($\chi^2=9.1$; $p=0.002$).

The highest frequency of deletions in the main patient group was observed for the AZFc and AZFb subloci: 11.4% and 5.7%, respectively. Statistical differences between the samples in the frequency of AZFc locus deletions also reached statistical significance ($\chi^2=4.5$; $p=0.03$). However, the differences between these groups in the frequency of AZFb sublocus microdeletions did not reach statistical significance, showing only a weak trend ($\chi^2=2.2$; $p=0.1$).

Table 1
Comparative analysis of AZF microdeletion frequency
in patient groups with MB and control subjects

Deletion	Infertility patients, n=140		Fertile men (n=155)		χ^2	P
	n	%	n	%		
AZFa	1	2.9	0	0.0	1.1	0.3
AZFb	2	5.7	0	0.0	2.2	0.1
AZFc	4	11.4	0	0.0	4.5	0.03
AZFb+a	0	0.0	0	0.0	-	-
AZFb+c	1	2.9	0	0.0	1.1	0.3
Bcero	8	5.7	0	0.0	9.1	0.002

Loss of the AZFa subregion, leading to a severe form of azoospermia, was detected in only one patient (2.9% of all identified microdeletions). It is worth noting that one patient was diagnosed with a combined microdeletion of AZFb+c subregions (2.9% of cases). In both instances, the differences in the frequency of these microdeletions between the main and control samples did not reach statistical significance ($\chi^2=1.1$; $p=0.3$).

Table 2 presents comparative results of Y-chromosome deletion frequency in patients with and without azoospermia.

In the subgroup of men with azoospermia, Y-chromosome deletions were found in 8 patients (22.9% of cases), while in the subgroup without azoospermia, only 1 patient (0.95% of cases) was affected. The statistical differences in the frequency of AZF locus deletions between these subgroups reached statistical significance ($\chi^2=22.9$; $p<0.05$).

Table 1
Comparative analysis of AZF microdeletion
frequency in the studied subgroups of patients
with and without azoospermia

Deletion	With azoospermia n=35		Without azoospermia n=105		χ^2	P
	n	%	n	%		
AZFa	1	2.9	0	0.0	3.0	0.08
AZFb	2	5.7	0	0.0	6.1	0.01
AZFc	4	11.4	1	0.95	8.4	0.004
AZFb+a	0	0.0	0	0.0	-	-
AZFb+c	1	2.9	0	0.0	3.0	0.08
Bcero	8	22.9	1	0.95	20.9	<0.05

Among patients without azoospermia, only one patient was found to have a microdeletion in the AZFc subregion (loss of the AZFc subregion - 0.95%).

In the studied subgroup of patients with azoospermia, Y-chromosome deletions were most frequently located in the AZFc sublocus (11.4% versus 0.95%, with $\chi^2=8.4$; $p=0.004$). The next most common were deletions involving the AZFb (5.7%; $\chi^2=6.1$; $p=0.01$) and AZFa (2.9%; at $\chi^2=3.0$; $p=0.08$) subregions, and AZFb+c (2.9% of all identified Y-chromosome microdeletions at $\chi^2=3.0$; $p=0.08$).

Table 3 presents data on the investigation of chromosomal abnormalities in the studied subgroups of patients with and without azoospermia.

Table 3
Analysis of chromosomal abnormalities in the studied
subgroups of patients with and without azoospermia

Chromosomal abnormalities	With azoospermia n=35		Without azoospermia n=105		χ^2	P
	n	%	n	%		
Klinefelter syndrome (47,XXY)	4	11.4	1	0.95	8.4	0.004
De La Chapelle Syndrome (XX Male Syndrome)	2	5.7	0	0.0	6.1	0.01
Various cytogenetic variants	7	20.0	4	3.8	9.5	0.002
Total:	13	37.1	5	4.8	24.6	<0.05

In the examined infertile men, various karyotype changes were found in 13 patients with azoospermia and 5 patients without azoospermia (37.1% and 4.8%, respectively; $\chi^2=24.6$; $p<0.05$).

Among patients with male infertility, the most frequent cytogenetic change was Klinefelter syndrome with the karyotype 47,XXY, which was identified in 4 patients with azoospermia (11.4%) and 1 patient without azoospermia (0.95%). The differences between the groups in the frequency of Klinefelter syndrome were statistically significant ($\chi^2=8.4$; $p=0.002$). De la Chapelle syndrome (XX-male syndrome) occurred only in two patients with azoospermia ($\chi^2=8.4$; $p=0.002$), and the differences between these subgroups in the frequency of this syndrome also reached statistical significance ($\chi^2=6.1$; $p=0.01$).

In 7 patients with azoospermia and 4 patients without azoospermia, various karyotype anomalies were found (20.0% vs 3.8%, respectively). Differences between these subgroups in the occurrence of total karyotype changes also reached statistical significance ($\chi^2=9.5$; $p=0.002$).

Conclusions: Thus, the obtained data show that chromosomal changes were more characteristic of patients with azoospermia. In all cases, statistical differences between the subgroups of patients with and without azoospermia in the occurrence of various karyotype anomalies also reached statistical significance.

The study of Y-chromosome microdeletions and cytogenetic changes allowed us to establish the etiopathogenesis and genetic cause of reproductive dysfunction in men in our population. Our research results on Y-chromosome microdeletions and chromosomal changes in male sex cell differentiation disorders convincingly demonstrate the high significance of Y-chromosome gene deletions and karyotype anomalies in the development of reproductive dysfunction in men. Consequently, these results and data from world literature support recommending chromosomal studies and analysis of Y-chromosome microdeletions for men from infertile couples who are

planned for in vitro fertilization (IVF/ICSI) programs, which can increase the chances of success in these procedures.

The results: we obtained prove the significant role of genetic factors in the pathogenesis of reproductive system disorders and the development of infertility in men.

Reference

1. Aitken RJ, Gibb Z. Sperm oxidative stress in the context of male infertility: current evidence, links with genetic and epigenetic factors and future clinical needs. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2022 Mar;47(1):38-57. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03630-7.
2. Aitken RJ. The changing tide of human fertility. *Hum Reprod*. 2022 Apr 1;37(4):629-638. doi: 10.1093/humrep/deac011.
3. Stormont GD, Deibert CM. Genetic causes and management of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2021 Mar;10(3):1365-1372. doi: 10.21037/tau.2020.03.34.
4. Masterson TA 3rd, Nassau DE, Ramasamy R. A clinical algorithm for management of fertility in adolescents with the Klinefelter syndrome. *Curr Opin Urol*. 2020 May;30(3):324-327. doi: 10.1097/MOU.0000000000000757.
5. Kim IW, Khadilkar AC, Ko EY, Sabanegh ES Jr. 47,XXX Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol*. 2013;15(4):188-96.
6. Wu J, Hu G, Zhai J, Han C, Li Z. An azoospermic male with a novel chromosome 46, XX, der(15)t(Y;15)(p11.3; p12). *Clin Case Rep*. 2022 Jul 11;10(7):e5984. doi: 10.1002/ccr3.5984.
7. Ozdemir, Ozturk & Gul, Eylem & Kilicarslan, Hakan & Gokce, Gokhan & Beyaztas, Fatma & Ayan, Semih & Sezgin, Ihan. (2007). SRY and AZF gene variation in male infertility: A cytogenetic and molecular approach. *International urology and nephrology*. 39. 1183-9. 10.1007/s11255-006-9116-3
8. Onrat ST, Soylemez Z, Elmas M. 46,XX, der(15),t(Y;15)(q12;p11) karyotype in an azoospermic male. *Indian J Hum Genet*. 2012 May;18(2):241-5. doi: 10.4103/0971-6866.100785.
9. Skakkeby NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H, Andersson AM, Jorgensen N, Main KM, Lidegaard O, Priskorn L, Holmboe SA, Brauner EV, Almstrup K, Franca LR, Znaor A, Kortenkamp A, Hart RJ, Juul A. Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Mar;18(3):139-157. doi: 10.1038/s41574-021-00598-8. Epub 2021 Dec 15.
10. Baziz M, Hamouli-Said Z, Ratbi I, Habel M, Ghaoua S, Sbiti A, Sefiani A. Cytogenetic Investigation in a Group of Ten Infertile Men with Non-Obstructive Azoospermia: First Algerian 46, XX Syndrome. *Iran J Public Health*. 2016 Jun;45(6):739-47.
11. Liu RZ. [AZF deletions and male infertility]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2012 Nov;18(11):963-8. Chinese.
12. Aitken RJ, Baker MA. The Role of Genetics and Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility-A Unifying Hypothesis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 30; 11:581838. doi: 10.3389/fendo.2020.581838.
13. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility. *Hum Reprod*. 2001 Apr;16(4):717-8. doi: 10.1093/humrep/16.4.717.
14. Hasan H, Bhushan S, Fijak M, Meinhardt A. Mechanism of Inflammatory Associated Impairment of Sperm Function, Spermatogenesis and Steroidogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 28;13:897029. doi: 10.3389/fendo.2022.897029.
15. Caroppo E, Colpi GM. Prediction Models for Successful Sperm Retrieval in Patients with Non-Obstructive Azoospermia Undergoing Microdissection Testicular Sperm Extraction: Is There Any Room for Further Studies? *J Clin Med*. 2021 Nov 26;10(23):5538. doi: 10.3390/jcm10235538.
16. Nailwal M, Chauhan JB. Azoospermia Factor C Subregion of the Y Chromosome. *J Hum Reprod Sci*. 2017 Oct-Dec;10(4):256-260. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_16_17.
17. Liang Y, Xie Y, Kong S, Pan Q, Qiu W, Wang D, Li M, Lin S, Liu Z, Sun X. Complex Chromosomal Rearrangement Causes Male Azoospermia: A Case Report and Literature Review. *Front Genet*. 2022 Feb 24;13:792539. doi: 10.3389/fgene.2022.792539.
18. Liu R, Yun Y, Shu W, Wang X, Luo M. Editorial: Reproductive genomics. *Front Genet*. 2022 Aug 23;13:1002458. doi: 10.3389/fgene.2022.1002458.
19. Zegers-Hochschild, F. et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum. Reprod*. 32, 1786–1801 (2017)].
20. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018;15:369-384.; Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10
21. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, Yumura Y. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020 Jun 27;19(4):314-322. doi: 10.1002/rmb2.12336.

Bepushtlik bo'lgan bemorlarda AZF mikrodeletsionlarining tahlili

Dilmurad Irgashev¹, Shahina Gasanova², Abdukodir Boboev³, Saidnairxon Alyavi⁴

¹ «Doctor D-IVF» MChJ, tibbiyot fanlari doktori

² «Doctor D-IVF» MChJ

³ MD, Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

⁴ t.f.n., dotcent, Toshkent davlat stomatologiya instituti
Toshkent, O'zbekiston

ANNOTATSIYA

AZF genetik lokusi Y-xromosomaning uzun qo'lida joylashgan bo'lib, spermatozoidlarning shakllanishi uchun mas'ul bo'lgan juda ko'p sonli o'ziga xos genlarni o'z ichiga oladi. Erkaklar bepushtligining shakllanishidagi AZF mikrodeletsialari tahlil qilindi. Tadqiqot erkaklar bepushtligining turli klinik shakllariga ega bo'lgan 140 nafar bemor va 155 shartli sog'lom fertil erkaklar namunasi bo'yicha o'tkazildi. Y-xromosoma mikrodeletsialari va sitogenetik o'zgarishlarni o'rganish o'zbek populyatsiyasida erkaklarda reproduktiv funktsiya buzilishining etiopatogenezi va genetik sababini aniqlash imkonini berdi.

Kalit so'zlar: erkaklar bepushtligi, AZF mikrodeletsiyasi, Y-xromosoma, genlar, spermatogenez.

Dolzarbligi

Ko'plab tadqiqotlar natijalari erkaklarda reproduktiv funktsiya buzilishining etiopatogenezida genetik omillarning ishonchli rolini tasdiqlaydi [1,2,3]. Kariotipning xromosoma anomaliyalaridan tashqari (Klaynfelter XX-male sindromi, xromosomalarning muvozanatli va muvozanatsiz qayta tuzilishi, gonosomal mozaitsizm va boshqalar) erkaklarda reproduktiv funktsiyaning buzilishida Y-xromosomaning maxsus qismi - AZF-lokusidagi genetik mutatsiyalar muhim rol o'ynaydi [4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]. AZF genetik lokusi Y-xromosomaning uzun yelkasida (Yq11.22-23) joylashgan bo'lib, spermatozoidlarning shakllanish jarayoni (spermatogenez) uchun mas'ul bo'lgan ko'p sonli maxsus genlarni o'z ichiga oladi [14,15,16,17]. Y-xromosomaning AZF lokusi uchta kichik hududga bo'lingan: AZFa, AZFb va AZFc - bular spermatozoidlarning rivojlanishi, yetilishi va jinsiy hujayralarning shakllanishi jarayonini boshqarishda bevosita ishtirok etadigan genlarni o'z ichiga oladi. Ta'kidlash joizki, Y-xromosomalarning ushbu lokusi spermatogenez jarayoniga bevosita tartibga soluvchi ta'siri tufayli «azoospermiya omili» deb nom olgan (ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Inson huquqlari bo'yicha xalqaro doimiy qo'mitaning tavsiyalari. Muharrir: L.G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid. - Basel: Karger, 2013. 140 b) [18,19].

Ushbu lokusda sitogenetik usullar yordamida aniqlanadigan yirik deletsion o'zgarishlar ham, molekulyar-genetik usullar yordamida aniqlanadigan ko'p miqdordagi mikrodeletsialar ham topilgan. Bunday mutatsiyalar paydo bo'lganda, erkaklarning reproduktiv organida (moyaklarida) erkak jinsiy hujayralarining shakllanishi buziladi [20,21].

Ishning maqsadi. AZF mikrodeletsialarining erkaklar bepushtligi shakllanishidagi rolini baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga bepushtlik bilan

og'rigan 140 nafar erkak kiritilgan. Ulardan: 35 (25,0%) azoospermiyalı bemorlar, 105 (75,5%) azoospermiyasiz bemorlar. Nazorat guruhiga 155 nafar fertil erkaklar kiritildi. Barcha bemorlarda JSSTning 2010-yildagi tavsiyalariga muvofiq eyakulyatning ikki marta tahlili o'tkazildi [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. World Health Organization, 2010.].

«Ribo-prep» («InterLabServis», Rossiya) reagentlar to'plami yordamida qon namunalaridan genom DNKsini oldindan ajratib olgan holda RotorGeneQ, Quagen, Germaniya qurilmasida NPO Litex (Rossiya) tijorat to'plami tomonidan real vaqt rejimida polimeraza zanjirli reaksiya (PZR) usuli bilan AZF lokusi (AZFa, AZFb va AZFc) bo'yicha genotiplash o'tkazildi. Ushbu lokus assotsiatsiyalari tahlili «holat-nazorat» tipidagi ikkita tanlanmani taqqoslash yordamida amalga oshirildi.

Natijalar va muhokama

1-jadvaldan ko'rinib turibdiki, bepushtlik bilan og'rigan 140 nafar bemor o'rtasida va nazorat namunasida AZF lokusining deletsialari 8 nafar (5,7%) bemorda aniqlandi. Fertil erkaklar guruhida (nazorat guruhi) Y-deletsiya hech bir holatda aniqlanmadi. AZF lokusi deletsialarining uchrash chastotasi bo'yicha guruhlar o'rtasidagi farqlar statistik jihatdan ishonchli bo'ldi ($\chi^2=9.1$; $r=0.002$).

Asosiy guruhdagi bemorlarda deletsialarning eng yuqori chastotasi AZFc va AZFb sublokuslarida kuzatildi: mos ravishda 11,4% va 5,7%. AZFc lokusi deletsialarining uchrash chastotasi bo'yicha namunalar o'rtasidagi statistik farqlar ham statistik jihatdan ishonchli bo'ldi ($\chi^2=4.5$; $r=0.03$). Shu bilan birga, AZFb sublokusining mikrodeletsialari uchrash chastotasi bo'yicha ushbu guruhlar o'rtasidagi farqlar statistik jihatdan ishonchli bo'lmadi, faqat kuchsiz tendensiya kuzatildi ($\chi^2=2.2$; $r=0.1$).

1-jadval

MB bilan og'rigan bemorlar va nazorat guruhlarida AZF mikrodeletsiyalari chastotasining qiyosiy tahlili

Deletsiya	Bepushtlik bilan og'rigan bemorlar (n=140)		Fertil erkaklar n=155		χ^2	P
	n	%	n	%		
AZFa	1	2.9	0	0.0	1.1	0.3
AZFb	2	5.7	0	0.0	2.2	0.1
AZFc	4	11.4	0	0.0	4.5	0.03
AZFb+a	0	0.0	0	0.0	-	-
AZFb+c	1	2.9	0	0.0	1.1	0.3
Jami:	8	5.7	0	0.0	9.1	0.002

AZFa subregionining yo'qolishi, og'ir azoospermiyaga olib keladigan holat, atigi bitta bemorda (barcha aniqlangan mikrodeletsiyalarning 2,9 foizida) kuzatildi. E'tiborli tomoni shundaki, bir bemorda AZFb+c subregionlarining qo'shma mikrodeletsiyasi aniqlandi (2,9 foiz holatlarda). Har ikki holatda ham bu mikrodeletsiyalarning uchrash chastotasi bo'yicha asosiy va nazorat guruhlar o'rtasidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli darajaga yetmadi ($\chi^2=1,1$; $p=0,3$).

2-jadvalda azoospermiyal va azoospermiyasiz bemorlarda Y-xromosoma deletsiyasi chastotasining qiyosiy natijalari keltirilgan.

Azoospermiyal erkaklar kichik guruhida Y-xromosoma deletsiyalari 8 nafar bemorda (22,9 foiz holatlarda), azoospermiyasiz kichik guruhda esa faqat 1 nafar bemorda (0,95 foiz holatlarda) aniqlandi. AZF lokusi deletsiyalarning uchrash chastotasi bo'yicha ushbu kichik guruhlar o'rtasidagi statistik farqlar ishonchli darajaga yetdi ($\chi^2=22,9$; $p<0,05$).

2-jadval

Azoospermiya bo'lgan va bo'lmagan bemorlarning o'rganilgan kichik guruhlarida AZF mikrodeletsiyalari chastotasining qiyosiy tahlili

Deletsiya	Azoospermiya bilan n=35		Azoospermiyasiz n=105		χ^2	P
	n	%	n	%		
AZFa	1	2.9	0	0.0	3.0	0.08
AZFb	2	5.7	0	0.0	6.1	0.01
AZFc	4	11.4	1	0.95	8.4	0.004
AZFb+a	0	0.0	0	0.0	-	-
AZFb+c	1	2.9	0	0.0	3.0	0.08
Jami:	8	22.9	1	0.95	20.9	<0.05

Azoospermiyasi bo'lmagan bemorlar orasida faqat bitta bemorda AZFc subregionida mikrodeletsiya aniqlandi (AZFc subregionining yo'qolishi - 0,95%).

Azoospermiyal bemorlarning o'rganilgan kichik guruhida Y-xromosoma deletsiyalari ko'pincha AZFc sublokusida joylashgan (11,4% ga nisbatan 0,95%, $\chi^2=8,4$; $p=0,004$). Uchrash chastotasi bo'yicha keyingi o'rinlarda AZFb (5,7%; $\chi^2=6,1$; $p=0,01$), AZFa (2,9%; $\chi^2=3,0$; $p=0,08$) va AZFb+c (barcha aniqlangan Y-

xromosoma mikrodeletsiyalarning 2,9% holati, $\chi^2=3,0$; $p=0,08$) subregionlarini qamrab olgan deletsiyalarning turadi.

3-jadvalda azoospermiyasi bo'lgan va bo'lmagan bemorlarning o'rganilgan kichik guruhlarida xromosoma buzilishlarini tekshirish natijalari keltirilgan.

3-jadval

Azoospermiyal va azoospermiyasiz bemorlarning o'rganilgan guruhlar orasida xromosoma buzilishlarini tahlil qilish

Xromosoma buzilishlari	Azoospermiya bilan n=35		Azoospermiyasiz n=105		χ^2	P
	n	%	n	%		
Klaynfelter sindromi (47,XXY)	4	11.4	1	0.95	8.4	0.004
De lya Shapel sindromi (XX-male - sindromi)	2	5.7	0	0.0	6.1	0.01
Turli xil sitogenetik variantlar	7	20.0	4	3.8	9.5	0.002
Jami:	13	37.1	5	4.8	24.6	<0.05

Tekshirilgan bepust erkaklarda azoospermiyal 13 nafar va azoospermiyasiz 5 nafar bemorda kariotiplarda turli xil o'zgarishlar aniqlandi (mos ravishda 37,1% va 4,8%; $\chi^2=24,6$; $p<0,05$).

Erkaklar bepustligi bo'lgan bemorlar orasida eng ko'p uchraydigan sitogenetik o'zgarish 47,XXY kariotipli Klaynfelter sindromi bo'lib, u azoospermiyal 4 nafar bemorda (11,4%) va azoospermiyasiz 1 nafar bemorda (0,95%) aniqlandi. Klaynfelter sindromining uchrash chastotasi bo'yicha guruhlar o'rtasidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli bo'ldi ($\chi^2=8,4$; $p=0,002$). De lya Shapel sindromi (XX-erkak sindromi) faqat azoospermiyal ikkita bemorda kuzatildi ($\chi^2=8,4$; $p=0,002$) va ushbu sindromning uchrash chastotasi bo'yicha bu kichik guruhlar o'rtasidagi farqlar ham statistik ahamiyatga ega bo'ldi ($\chi^2=6,1$; $p=0,01$).

Azoospermiyal 7 nafar va azoospermiyasiz 4 nafar bemorda kariotip anomaliyasining turli xil ko'rinishlari aniqlandi (mos ravishda 20,0% va 3,8%). Ushbu kichik guruhlar o'rtasida kariotipdagi umumiy o'zgarishlarning uchrashi bo'yicha farqlar ham statistik ahamiyatga ega bo'ldi ($\chi^2=9,5$; $p=0,002$).

Xulosalar: Shunday qilib, olingan ma'lumotlar xromosoma o'zgarishlari ko'proq azoospermiyal bemorlarda kuzatilganini ko'rsatdi. Barcha holatlarda azoospermiyal va azoospermiyasiz bemorlar kichik guruhlar o'rtasida kariotip anomaliyalarning uchrashi bo'yicha statistik farqlar ham ishonchli darajaga yetdi.

Y-xromosoma mikrodeletsiyalari va sitogenetik o'zgarishlarni tadqiq qilish natijasida bizning populyatsiyadagi erkaklarda reproduktiv funktsiya buzilishlarining etiopatogenezi va genetik sababini aniqlash imkoniyati yaratildi. Y-xromosoma mikrodeletsiyalari va xromosoma o'zgarishlarini o'rganish bo'yicha olgan natijalarimiz erkaklarda jinsiy hujayralar differentsiatsiyasining buzilishida Y-xromosoma genlari deletsiyasi va kariotip

anomaliyalarining yuqori ahamiyatga ega ekanligini ishonchli tarzda ko'rsatadi. Shu sababli, ushbu natijalar va jahon adabiyotlari ma'lumotlari asosida, ekstrakorporal urug'lantirish (EKU/IKSI) dasturi rejalashtirilgan bepust er-xotinlardan bo'lgan erkaklarga Y-xromosoma mikrodeletsiyalari tahlili va

xromosoma tekshiruvlarini o'tkazishni tavsiya etish mumkin. Bu esa mazkur muolajalarning muvaffaqiyat qozonish imkoniyatini oshiradi.

Olgan natijalarimiz erkaklarda reproduktiv tizim buzilishi va bepustlik rivojlanishi patogeneza genetik omillarning muhim rol o'ynashini isbotlaydi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Aitken RJ, Gibb Z. Sperm oxidative stress in the context of male infertility: current evidence, links with genetic and epigenetic factors and future clinical needs. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2022 Mar;47(1):38-57. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03630-7.
2. Aitken RJ. The changing tide of human fertility. *Hum Reprod*. 2022 Apr 1;37(4):629-638. doi: 10.1093/humrep/deac011.
3. Stormont GD, Deibert CM. Genetic causes and management of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2021 Mar;10(3):1365-1372. doi: 10.21037/tau.2020.03.34.
4. Masterson TA 3rd, Nassau DE, Ramasamy R. A clinical algorithm for management of fertility in adolescents with the Klinefelter syndrome. *Curr Opin Urol*. 2020 May;30(3):324-327. doi: 10.1097/MOU.0000000000000757.
5. Kim IW, Khadilkar AC, Ko EY, Sabanegh ES Jr. 47,XXY Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol*. 2013;15(4):188-96.
6. Wu J, Hu G, Zhai J, Han C, Li Z. An azoospermic male with a novel chromosome 46, XX, der(15)t(Y;15)(p11.3; p12). *Clin Case Rep*. 2022 Jul 11;10(7):e5984. doi: 10.1002/ccr3.5984.
7. Ozdemir, Ozturk & Gul, Eylem & Kilicarslan, Hakan & Gokce, Gokhan & Beyaztas, Fatma & Ayan, Semih & Sezgin, Ihan. (2007). SRY and AZF gene variation in male infertility: A cytogenetic and molecular approach. *International urology and nephrology*. 39. 1183-9. 10.1007/s11255-006-9116-3
8. Onrat ST, Soylemez Z, Elmas M. 46,XX, der(15),t(Y;15)(q12;p11) karyotype in an azoospermic male. *Indian J Hum Genet*. 2012 May;18(2):241-5. doi: 10.4103/0971-6866.100785.
9. Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H, Andersson AM, Jorgensen N, Main KM, Lidegaard O, Priskorn L, Holmboe SA, Brauner EV, Almstrup K, Franca LR, Znaor A, Kortenkamp A, Hart RJ, Juul A. Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Mar;18(3):139-157. doi: 10.1038/s41574-021-00598-8. Epub 2021 Dec 15.
10. Baziz M, Hamouli-Said Z, Ratbi I, Habel M, Guaoua S, Sbiti A, Sefiani A. Cytogenetic Investigation in a Group of Ten Infertile Men with Non-Obstructive Azoospermia: First Algerian 46, XX Syndrome. *Iran J Public Health*. 2016 Jun;45(6):739-47.
11. Liu RZ. [AZF deletions and male infertility]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2012 Nov;18(11):963-8. Chinese.
12. Aitken RJ, Baker MA. The Role of Genetics and Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility-A Unifying Hypothesis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 30; 11:581838. doi: 10.3389/fendo.2020.581838.
13. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility. *Hum Reprod*. 2001 Apr;16(4):717-8. doi: 10.1093/humrep/16.4.717.
14. Hasan H, Bhushan S, Fijak M, Meinhardt A. Mechanism of Inflammatory Associated Impairment of Sperm Function, Spermatogenesis and Steroidogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 28;13:897029. doi: 10.3389/fendo.2022.897029.
15. Caroppo E, Colpi GM. Prediction Models for Successful Sperm Retrieval in Patients with Non-Obstructive Azoospermia Undergoing Microdissection Testicular Sperm Extraction: Is There Any Room for Further Studies? *J Clin Med*. 2021 Nov 26;10(23):5538. doi: 10.3390/jcm10235538.
16. Nailwal M, Chauhan JB. Azoospermia Factor C Subregion of the Y Chromosome. *J Hum Reprod Sci*. 2017 Oct-Dec;10(4):256-260. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_16_17.
17. Liang Y, Xie Y, Kong S, Pan Q, Qiu W, Wang D, Li M, Lin S, Liu Z, Sun X. Complex Chromosomal Rearrangement Causes Male Azoospermia: A Case Report and Literature Review. *Front Genet*. 2022 Feb 24;13:792539. doi: 10.3389/fgene.2022.792539.
18. Liu R, Yun Y, Shu W, Wang X, Luo M. Editorial: Reproductive genomics. *Front Genet*. 2022 Aug 23;13:1002458. doi: 10.3389/fgene.2022.1002458.
19. Zegers-Hochschild, F. et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum. Reprod*. 32, 1786–1801 (2017)].
20. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018;15:369?384.; Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2?10
21. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, Yumura Y. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020 Jun 27;19(4):314-322. doi: 10.1002/rmb2.12336.

Анализ микроделеций AZF у пациентов с нарушением фертильности

Дильмурад ИРГАШЕВ¹, Шахина Гасанова², Абдукоди́р Бобоев³, Саиднаирхон Аляви⁴

¹ PhD, доктор медицинских наук, СП ООО «Doctor-D-IVF»

² Свободный соискатель, СП ООО «Doctor-D-IVF»

³ д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

⁴ к.м.н., доцент, Ташкентский государственный стоматологический институт Ташкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Генетический локус AZF находится в длинном плече Y-хромосомы и содержит большое количество специфических генов, ответственных за процесс формирования сперматозоидов. Проведен анализ микроделеций AZF в формировании мужского бесплодия. Исследование проведено на выборках из 140 пациентов с различными клиническими формами мужского бесплодия и 155 условно-здоровых фертильных мужчин. Исследование микроделеций Y-хромосомы и цитогенетических изменений позволило установить этиопатогенез и генетическую причину нарушений репродуктивной функции у мужчин в узбекской популяции.

Ключевые слова: мужское бесплодие, микроделеция AZF, Y-хромосома, гены, сперматогенез.

Актуальность: Результаты многочисленных исследований доказывают убедительную роль генетических факторов в этиопатогенезе нарушения репродуктивной функции у мужчин [1,2,3]. Помимо хромосомных аномалий кариотипа (синдром Клайнфельтера XX-male, сбалансированные и несбалансированные перестройки хромосом, гоносомный мозаицизм и т.д.) важная роль в нарушении репродуктивной функции у мужчин, отводится генетическим мутациям в специфическом участке Y-хромосомы – AZF-локусе [4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]. Генетический локус AZF находится в длинном плече Y-хромосомы (Yq11.22-23), и содержит большое количество специфических генов, ответственных за процесс формирования сперматозоидов (сперматогенез) [14,15,16,17]. Локус AZF Y-хромосомы разделен на три субрегиона: AZFa, AZFb и AZFc включает гены, принимающие непосредственное участие в регуляции процессе развития, созревания и формирования половых клеток -сперматозоидов. Необходимо подчеркнуть, что из-за непосредственного регулятивного влияния на процесс сперматогенеза данный локус Y-хромосом получил название «фактора азооспермии» (ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human. Ed.: L.G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid. Basel: Karger, 2013. 140 p) [18,19].

В этом локусе были выявлены как крупные делеционные изменения, выявляемые с помощью цитогенетических методов, так и большое количество микроделеций, выявляемые с помощью молекулярно-генетических методов. При возникновении подобных мутаций, нарушается формирование мужских половых клеток в репродуктивном органе (в яичках) мужчин [20,21].

Цель работы. Оценка роли микроделеций AZF в формировании мужского бесплодия.

Материалы и методы. В исследование включены 140 мужчин с бесплодием. Из них: 35 (25.0%) составили пациенты с азооспермией, 105 (75.5%) - пациенты без азооспермии. В контрольную группу включили 155 фертильных мужчин. У всех пациентов был проведен двукратный анализ эякулята, согласно рекомендациям ВОЗ 2010 г [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen — 5th ed. World Health Organization, 2010.].

Генотипирование по AZF локуса (AZFa, AZFb и AZFc) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческим набором НПО Литех (Россия) на приборе RotorGeneQ, Quagen, Германия, предварительно выделив геномной ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «Рибо-преп» («ИнтерЛабСервис», Россия). Анализ ассоциаций данного локуса был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль».

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1, среди исследованных 140 пациентов с бесплодием и контрольной выборке делеции локуса AZF были обнаружены у 8 (5.7%) пациентов. В группе фертильных мужчин (контрольная группа) Y-делеции не было обнаружено ни в одном случае. Различия между группами по частоте встречаемости делеций локуса AZF достигали статистической достоверности ($\chi^2=9.1$; $p=0.002$).

Наибольшая высокая частота делеций в основной группе пациентов встречалась для AZFc и AZFb сублокусов: 11.4% и 5.7% соответственно. Статистические различия между выборками по частоте встречаемости делеций локуса AZFc также достигали статистической достоверности ($\chi^2=4.5$; $p=0.03$). При этом, различия между данными группами по частоте встречаемости микроделеций сублокуса AZFb не достигли статистической достоверности, только слабая тенденция ($\chi^2=2.2$; $p=0.1$).

Таблица 1

Сравнительный анализ частоты микроделеций AZF в группах пациентов с МБ и контроля

Делеция	Пациенты с бесплодием n=140		Фертильные мужчины n=155		χ^2	P
	n	%	n	%		
AZFa	1	2.9	0	0.0	1.1	0.3
AZFb	2	5.7	0	0.0	2.2	0.1
AZFc	4	11.4	0	0.0	4.5	0.03
AZFb+a	0	0.0	0	0.0	-	-
AZFb+c	1	2.9	0	0.0	1.1	0.3
Всего	8	5.7	0	0.0	9.1	0.002

Потеря субрегиона AZFa, приводящая к тяжелой форме азооспермии была выявлена лишь у одного пациента (2.9% случаев от всех обнаруженных микроделеций). Интересно отметить, что у одного пациента была выявлена сочетанная микроделеция субрегионов AZFb+c (2.9% случаев). В обоих случаях различия между основной и контрольной выборками по частоте встречаемости этих микроделеций не достигают статистической значимости ($\chi^2=1.1$; $p=0.3$).

В таблице 2 приведены сравнительные результаты частоты делеции Y-хромосомы у пациентов с азооспермией и без азооспермии.

В подгруппе мужчин с азооспермией делеции Y-хромосомы были обнаружены у 8 пациентов (22.9% случаев), в подгруппе без азооспермии только у 1 пациента (0.95% случаев). Статистические различия между этими подгруппами по частоте встречаемости делеций локуса AZF достигли статистической достоверности ($\chi^2=22.9$; $p<0.05$).

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты микроделеций AZF в исследованных подгруппах пациентов с и без азооспермии

Делеция	С азооспермией n=35		Без азооспермии n=105		χ^2	P
	n	%	n	%		
AZFa	1	2.9	0	0.0	3.0	0.08
AZFb	2	5.7	0	0.0	6.1	0.01
AZFc	4	11.4	1	0.95	8.4	0.004
AZFb+a	0	0.0	0	0.0	-	-
AZFb+c	1	2.9	0	0.0	3.0	0.08
Всего	8	22.9	1	0.95	20.9	<0.05

Среди пациентов без азооспермии лишь у одного пациента была выявлена микроделеция в субрегионе AZFc (потеря субрегиона AZFc - 0.95%).

В исследованной подгруппе пациентов с азооспермией делеции Y-хромосомы чаще всего располагались в - сублокусе AZFc (11.4% против 0.95%, при $\chi^2=8.4$; $p=0.004$). Следующие по частоте встречаемости были делеции, захватывающие субрегионы AZFb (5.7%; $\chi^2=6.1$; $p=0.01$) и AZFa (2.9%; при $\chi^2=3.0$; $p=0.08$) и AZFb+c (2.9% случаев от всех выявленных

микро делеций Y-хромосомы при $\chi^2=3.0$; $p=0.08$).

В таблице 3 приведены данные по исследованию хромосомных нарушений в исследованных подгруппах пациентов с и без азооспермии.

Таблица 3

Анализ хромосомных нарушений в исследованных подгруппах пациентов с и без азооспермии

Хромосомные нарушения	С азооспермией n=35		Без азооспермии n=105		χ^2	P
	n	%	n	%		
Синдром Клайнфельтера (47,XXY)	4	11.4	1	0.95	8.4	0.004
Синдром де ля Шапемля (синдром XX-male)	2	5.7	0	0.0	6.1	0.01
Различные цитогенетические варианты	7	20.0	4	3.8	9.5	0.002
Всего:	13	37.1	5	4.8	24.6	<0.05

У обследованных мужчин с бесплодием у 13 пациентов с азооспермией и 5 пациентов без азооспермии были обнаружены различные изменения в кариотипах (37.1% и 4.8%, соответственно; $\chi^2=24.6$; $p<0.05$).

Среди пациентов с мужским бесплодием наиболее частым цитогенетическим изменением был синдром Клайнфельтера с кариотипом 47,XXY который выявлен в подгруппе у 4 пациентов с азооспермией (11.4%) и у 1 пациента без азооспермии (0.95%) соответственно. Различия между выборками по частоте встречаемости синдрома Клайнфельтера оказались статистически значимыми ($\chi^2=8.4$; $p=0.002$). Синдром де ля Шапемля (синдром XX-male) встречался только у двух пациентов с азооспермией ($\chi^2=8.4$; $p=0.002$) и различия между этими подгруппами по частоте встречаемости данного синдрома также достигли статистической достоверности ($\chi^2=6.1$; $p=0.01$).

У 7 пациентов с азооспермией и 4 пациентов без азооспермии обнаружены различные варианты аномалии кариотипа (20.0% против 3.8%, соответственно). Различия между этими подгруппами по встречаемости суммарных изменений кариотипа также достигли статистической достоверности ($\chi^2=9.5$; $p=0.002$).

Выводы: таким образом полученные данные показывают, что хромосомные изменения были более характерными для пациентов с азооспермией. Во всех случаях статистические различия между подгруппами пациентов с и без азооспермии по встречаемости различных аномалий кариотипа также достигли статистической достоверности.

Исследование микроделеций Y-хромосомы и цитогенетических изменений позволило установить этиопатогенез и генетическую причину нарушений репродуктивной функции у мужчин в нашей популяции. Полученные нами результаты исследований микроделеций Y-хромосомы и хромосомных изменений в нарушении дифференцировки мужских половых клеток убедительно свидетельствуют о высокой значимости делеции генов Y-хромосомы и аномалий кариотипа в развитии на-

рушения репродуктивной функции у мужчин. Следовательно, эти результаты и данные мировой литературы, позволяют рекомендовать о проведении хромосомных исследований и анализа микроделеций Y-хромосомы мужчинам из супружеских пар с бесплодием, которым планируется программа экстракорпорального

оплодотворения (ЭКО/ИКСИ) что позволяет повысить шансы на успех этих процедур.

Полученные нами результаты доказывают значимую роль генетических факторов в патогенезе нарушений репродуктивных систем и развития бесплодия у мужчин.

Список использованной литературы:

1. Aitken RJ, Gibb Z. Sperm oxidative stress in the context of male infertility: current evidence, links with genetic and epigenetic factors and future clinical needs. *Minerva Endocrinol* (Torino). 2022 Mar;47(1):38-57. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03630-7.
2. Aitken RJ. The changing tide of human fertility. *Hum Reprod*. 2022 Apr 1;37(4):629-638. doi: 10.1093/humrep/deac011.
3. Stormont GD, Deibert CM. Genetic causes and management of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2021 Mar;10(3):1365-1372. doi: 10.21037/tau.2020.03.34.
4. Masterson TA 3rd, Nassau DE, Ramasamy R. A clinical algorithm for management of fertility in adolescents with the Klinefelter syndrome. *Curr Opin Urol*. 2020 May;30(3):324-327. doi: 10.1097/MOU.0000000000000757.
5. Kim IW, Khadilkar AC, Ko EY, Sabanegh ES Jr. 47,XXX Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol*. 2013;15(4):188-96.
6. Wu J, Hu G, Zhai J, Han C, Li Z. An azoospermic male with a novel chromosome 46, XX, der(15)t(Y;15)(p11.3; p12). *Clin Case Rep*. 2022 Jul 11;10(7):e5984. doi: 10.1002/ccr3.5984.
7. Ozdemir, Ozturk & Gul, Eylem & Kilicarslan, Hakan & Gokce, Gokhan & Beyaztas, Fatma & Ayan, Semih & Sezgin, Ihan. (2007). SRY and AZF gene variation in male infertility: A cytogenetic and molecular approach. *International urology and nephrology*. 39. 1183-9. 10.1007/s11255-006-9116-3
8. Onrat ST, Soylemez Z, Elmas M. 46,XX, der(15),t(Y;15)(q12;p11) karyotype in an azoospermic male. *Indian J Hum Genet*. 2012 May;18(2):241-5. doi: 10.4103/0971-6866.100785.
9. Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H, Andersson AM, Jorgensen N, Main KM, Lidegaard O, Priskorn L, Holmboe SA, Brauner EV, Almstrup K, Franca LR, Znaor A, Kortenkamp A, Hart RJ, Juul A. Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Mar;18(3):139-157. doi: 10.1038/s41574-021-00598-8. Epub 2021 Dec 15.
10. Baziz M, Hamouli-Said Z, Ratbi I, Habel M, Ghaoua S, Sbitti A, Sefiani A. Cytogenetic Investigation in a Group of Ten Infertile Men with Non-Obstructive Azoospermia: First Algerian 46, XX Syndrome. *Iran J Public Health*. 2016 Jun;45(6):739-47.
11. Liu RZ. [AZF deletions and male infertility]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2012 Nov;18(11):963-8. Chinese.
12. Aitken RJ, Baker MA. The Role of Genetics and Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility-A Unifying Hypothesis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 30; 11:581838. doi: 10.3389/fendo.2020.581838.
13. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility. *Hum Reprod*. 2001 Apr;16(4):717-8. doi: 10.1093/humrep/16.4.717.
14. Hasan H, Bhushan S, Fijak M, Meinhardt A. Mechanism of Inflammatory Associated Impairment of Sperm Function, Spermatogenesis and Steroidogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 28;13:897029. doi: 10.3389/fendo.2022.897029.
15. Caroppo E, Colpi GM. Prediction Models for Successful Sperm Retrieval in Patients with Non-Obstructive Azoospermia Undergoing Microdissection Testicular Sperm Extraction: Is There Any Room for Further Studies? *J Clin Med*. 2021 Nov 26;10(23):5538. doi: 10.3390/jcm10235538.
16. Nailwal M, Chauhan JB. Azoospermia Factor C Subregion of the Y Chromosome. *J Hum Reprod Sci*. 2017 Oct-Dec;10(4):256-260. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_16_17.
17. Liang Y, Xie Y, Kong S, Pan Q, Qiu W, Wang D, Li M, Lin S, Liu Z, Sun X. Complex Chromosomal Rearrangement Causes Male Azoospermia: A Case Report and Literature Review. *Front Genet*. 2022 Feb 24;13:792539. doi: 10.3389/fgene.2022.792539.
18. Liu R, Yun Y, Shu W, Wang X, Luo M. Editorial: Reproductive genomics. *Front Genet*. 2022 Aug 23;13:1002458. doi: 10.3389/fgene.2022.1002458.
19. Zegers-Hochschild, F. et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum. Reprod*. 32, 1786–1801 (2017)].
20. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018;15:369?384.; Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2?10
21. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, Yumura Y. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020 Jun 27;19(4):314-322. doi: 10.1002/rmb2.12336.

Генетические аспекты преждевременной недостаточности яичников

Хикматиллаева Н.А., Мирзахмедова Н.А.

СП ООО «Doctor-D-IVF», Ташкент, Узбекистан

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) на сегодняшний день диагностируется как явное нарушение работы яичников, наблюдаемое до достижения 40-летнего возраста у пациенток [1]. Это состояние проявляется повышением концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижением уровня эстрогена, нарушениями менструального цикла в форме олигоменореи или аменореи, а также увеличенным риском развития остеопороза и различных сердечно-сосудистых патологий [2]. Недавние эпидемиологические исследования указывают, что распространенность ПНЯ среди женщин до 40 лет составляет приблизительно 1% [3]. Несмотря на это, конкретные патогенетические механизмы, лежащие в основе ПНЯ, до сих пор остаются во многом неизученными. Однако, появляются все больше аргументов в пользу значительной роли генетических факторов в возникновении и развитии этого состояния.

ФСГ, или фолликулостимулирующий гормон, представляет собой гликопротеин, который синтезируется в гипофизе. Его основная функция заключается в ключевом стимулировании роста фолликулов и, как следствие, регуляции работы яичников. Реализуется это воздействие через специфический рецептор ФСГ (FSHR) [7]. Следовательно, с биологической точки зрения можно предположить, что функциональные полиморфизмы гена FSHR могут вызывать нарушения в работе ФСГ. Это, в свою очередь, приводит к ослаблению функции яичников и, как итог, к развитию преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). Наиболее часто встречаемыми мутациями FSHR являются полиморфизмы rs6165 и rs6166. В обоих этих локусах трансверсия (G на A) вызывает замену аминокислот в структуре белка, что может отразиться на процессе связывания ФСГ и FSHR [8]. Результаты предыдущих исследований указывают на взаимо-

связь между этими полиморфизмами (rs6165 и rs6166) и повышением уровня ФСГ в сыворотке крови, а также снижением эффективности его воздействия на организм [9, 10]. В обобщении, результаты нашего мета-анализа указывают на то, что полиморфизм rs6166 в гене FSHR, возможно, способен выступать как генетический биомаркер преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) у лиц азиатского происхождения. В то же время, для иных этнических групп подобной взаимосвязи не обнаружено.

Эстроген играет критическую роль в регуляции развития и функционирования гранулезных клеток, а также фолликулярного развития. Оптимальные уровни эстрогена внутри фолликула жизненно важны для многих функций яичников, таких как стимуляция активности ФСГ, индукция рецепторов ЛГ, ингибирование апоптоза и обеспечение роста фолликулов. Айрленд и соавт. (2009) обобщили значение концентрации эстрадиола в фолликулах для фолликулярной функции у коров – моноовуляторного вида, аналогичного человеку. Увеличение концентрации эстрадиола в фолликуле приводит к повышению регуляции множества генов, участвующих в активности эндокринных рецепторов, стероидогенезе, определении качества ооцитов в клетках яйцеклеточного бугорка и дифференцировке клеток теки и гранулезы. Кроме того, отмечена связь различий в концентрации эстрадиола в фолликулах с количеством антральных фолликулов и общим фертильным потенциалом животных. Также, более высокие уровни эстрадиола в кровотоке характеризуют более легкие формы ПНЯ, по сравнению с женщинами с более тяжелыми проявлениями данного заболевания (Bachello et al., 2009).

Учитывая вышеизложенное, функциональные полиморфизмы генов, участвующих в метаболизме эстрогена, были предложены в качестве кандидатов для исследований ассоциа-

ции с риском ПНЯ. Ранее также изучалась взаимосвязь полиморфизмов генов, кодирующих ферменты (катехин-О-метилтрансфераза - COMT), участвующих в метаболизме эстрогенов, и риска развития ПНЯ (Cordts et al., 2014).

Ген цитохрома P450 17 гидроксилазы (CYP17) локализован на хромосоме 10q24.3, кодирует цитохром P450c17b, который является одним из ключевых ферментов биосинтеза андрогенов. Данный фермент опосредует активность стероидной 17b-гидролазы и 17,20-лиазы. Замена нуклеотида T на C в 5'-нетранслируемой области (UTR) гена CYP17 может создавать дополнительное место связывания SP-1 (коробка CACC) на 34 пары оснований выше сайта инициации трансляции. Данный полиморфизм связывается с повышенной активностью промотора с увеличением уровня мРНК CYP17. Следовательно, данный полиморфизм может влиять на активность фермента цитохрома P450c17b и синтез половых стероидов, что, по-видимому, приводит к изменению уровней половых гормонов, таких как андроген, прогестерон и эстроген (He et al., 2006).

Ген, ответственный за синтез цитохрома P450 17 гидроксилазы (CYP17), располагается на участке хромосомы 10q24.3. Продукт этого гена, цитохром P450c17b, играет центральную роль в процессе биосинтеза андрогенов. Фермент обладает двойной активностью, проявляя себя как стероидная 17b-гидролаза и 17,20-лиаза.

Следовательно, наличие такого полиморфизма способно повлиять на функциональность фермента цитохрома P450c17b и, как следствие, на процесс синтеза половых стероидов. Предполагается, что это может приводить к изменениям в концентрации половых гормонов, включая андрогены, прогестерон и эстрогены (согласно данным работы He и соавторов, 2006 года).

Ген CYP11A1, находящийся на учас-

тке 15q24-q25, состоит из 7 экзонов и кодирует 512 аминокислот. В 3'-нетранслируемой области CYP1A1 обнаружена частая однонуклеотидная замена rs4646903 (T>C), которая, предположительно, оказывает влияние на эффективность трансляции и стабильность мРНК (Tanguay и Gallie, 1996). Также показано, что вариант rs4646903 (T > C) с аллелем C коррелирует с индуцибельностью CYP1A1 (Petersen et al., 1991).

Ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT) расположен в хромосоме 22q11.2. COMT кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, отвечающую за преобразование катехоловых эстрогенов в неактивные метаболиты (Stolk et al., 2007; Tofteng et al., 2004). Предыдущие исследования выявили в 4-м экзоне гена COMT замену G на A в кодоне 158, что приводило к полиморфизму, значительно влияющему на термостабильность и снижение активности фермента (Raftogianis et al., 1997; Ronkainen et al., 2008). Это замедляет метаболизм эстрадиола, что, в свою очередь, приводит к повышению его уровня в сыворотке (Stolk et al., 2007).

Эстроген, действуя через свои рецепторы или катехоловые метаболиты, критичен для развития фолликулов. Биосинтез эстрогена зависит от работы множества ферментов, отвечающих за метаболизм, детоксикацию и доступность. Полиморфизмы в генах, кодирующих эти ферменты, способны влиять на их функциональность. Например, повышенная экспрессия и активность биосинтетических ферментов в сочетании с пониженной экспрессией и активностью ферментов конъюгации могут приводить к росту токсичности или канцерогенному эффекту. Изменения в последовательности этих генов способны модифицировать их функции, что, в свою очередь, может сказываться на размере фолликулярного пула или скорости его пополнения, увеличивая риск преждевременной менопаузы (Bretherick et al., 2008). В свете их активной роли в фолликулогенезе, изменения в генах, связанных с метаболизмом эстрогенов, следует рассматривать как важные факторы риска развития ПНЯ (Drummond and Fuller, 2012).

На данный момент проведено лишь небольшое число исследований, изучающих связь между полиморфизмом генов, участвующих в метаболизме эстрогенов, и преждев-

ременной недостаточностью яичников, овариальным резервом или обоими этими параметрами. Cordts et al. (2014) заключили о вероятной связи между полиморфизмом COMT Val/Met и риском ПНЯ у бразильских женщин. Насколько нам известно, это первое исследование, которое изучает влияние функционального полиморфизма и экспрессии генов CYP17, CYP1A1, COMT и SULT1A1 на риск идиопатической ПНЯ у китайских женщин.

Полиморфизм (rs743572) в гене CYP17, находящийся в 5'-нетранслируемой области промотора, вызывает замену тимидина (T) на цитозин (C), расположенный на 34 п.н. выше сайта инициации трансляции. Данный полиморфизм (rs743572) формирует потенциальный сайт связывания, аналогичный Sp1 (CCACC box), что может быть связано с увеличением уровня эстрогенов и андрогенов вследствие усиления экспрессии гена CYP17 и биосинтеза андрогенов (Goncalves et al., 2015). Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) CYP17 T-34C ассоциированы с рядом заболеваний в разных расовых группах, включая рак молочной железы, синдром Кушинга и рак простаты (Wang et al., 2011). За последние два десятилетия множество исследований типа «случай-контроль» посвящены изучению взаимосвязи между полиморфизмом CYP17 T/C и риском синдрома поликистозных яичников у людей (Banerjee et al., 2016). Результаты этих исследований противоречивы. В данном исследовании мы обнаружили значительное увеличение частоты генотипа TC + CC полиморфизма CYP17 rs743572 (T-34C), при этом частота аллеля C была значительно выше при ПНЯ. Далее мы изучили уровень РНК гена CYP17 и установили, что экспрессия гена CYP17 была значительно выше у пациенток с ПНЯ. Полученные результаты могут подтверждать гипотезу о том, что более высокие частоты вариантов CYP17 T/C обычно коррелируют с более высокой экспрессией, что приводит к уменьшению образования 2-гидроксистероидов, и, как следствие, к повышению риска развития ПНЯ.

Хирата и соавт. (2008) провели исследование, посвященное изучению взаимосвязи между генотипом CYP1A1 rs4646903 (T > C) в образцах тканей рака эндометрия, и пришли к выводу, что вариант аллеля CYP1A1 rs4646903 (T > C) способен снижать

риск развития этого вида онкологии. До настоящего момента не было проведено ни одного исследования, которое бы рассматривало связь между генотипом и экспрессией CYP1A1 у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). В связи с этим, мы предприняли попытку оценить полиморфизм и экспрессию CYP1A1 rs4646903 у китайских пациенток с идиопатической формой ПНЯ. Результаты наших исследований показали, что аллель C гена CYP1A1 rs4646903 встречался значительно реже у пациенток с ПНЯ, чем у здоровых лиц контрольной группы. Примечательно, что существенных различий в уровне экспрессии гена CYP1A1 между исследуемыми группами (ПНЯ и контрольной) обнаружено не было. Таким образом, точная роль полиморфизма CYP1A1 rs4646903 остается предметом дальнейших исследований. Эти выводы нуждаются в подтверждении в рамках более масштабных исследований.

COMT играет критическую роль в метаболизме эстрогенов. Под действием COMT канцерогенные метаболиты инактивируются и выводятся из организма, преобразуясь в неканцерогенные метоксистероиды, такие как 2-метоксистероид (2-ME2) и 4-метоксистероид (4-ME2) (Cordts et al., 2014). 2-ME2 предположительно выполняет определенные физиологические функции в гомеостазе фолликулов. Основываясь на предположениях, высказанных Salih et al. (2008), мы полагаем, что нарушения в уровнях 2-ME2 могут быть связаны с усиленным истощением фолликулов, в конечном счете, приводя к фолликулярной остановке. Этот дефектный путь представляется важным механизмом, лежащим в основе патогенеза ПНЯ. При синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) повышенная экспрессия COMT и увеличение уровней 2-ME2 в клетках гранулезы яичников служат механизмом, приводящим к нарушениям стероидогенеза, аннуляции и фолликулярной остановке (Cordts et al., 2014). Авторы предполагают, что при ПНЯ наблюдается обратная картина. В ходе исследования было обнаружено, что генотипический паттерн GA+AA для гена COMT (rs4680) был более распространен у пациенток с ПНЯ по сравнению с контрольной группой. Более того, этот генотип был ассоциирован с пониженной экспрессией гена COMT по сравнению с контрольной группой. Особо-

го внимания заслуживает факт более низкой экспрессии гена COMT в группе с ПНЯ в сравнении с контролем. Аналогично недавнему исследованию, Cordts et al. (2014) проанализировали взаимосвязь между полиморфизмом COMT Val/Met и риском развития ПНЯ у бразильских женщин. Они установили, что полиморфизм COMT Val/Met оказывает влияние на снижение количества фолликулов в яичниках и может служить прогностическим фактором для развития ПНЯ. Кроме того, Weinshilboum et al. (1999) предположили, что замена валина на метионин в кодоне 158 связана с уменьшением активности фермента в 3-4 раза, что вызвано снижением термостабильности белка. Таким образом, ученые предполагают, что полиморфизм COMT (rs4680) в совокупности с пониженной экспрессией его мРНК

может являться одним из механизмов, влияющих на риск развития ПНЯ.

После запуска метаболизма эстрогенов катехоловые эстрогены подвергаются инактивации и конъюгации посредством COMT и SULT. Михайлова и соавт. (2006) изучали гормонозависимые раки эндометрия и яичников, установив положительную корреляцию между аллелем варианта SULT1A1 213His и повышенным риском развития рака. В дальнейшем мы проанализировали однонуклеотидный полиморфизм SULT1A1 rs9282861 среди китайских пациенток с ПНЯ. Статистически значимых различий в частоте встречаемости варианта кодона SULT1A1 213 между группами пациенток с ПНЯ и контрольной группой выявлено не было. Эти результаты согласуются с данными, полученными в

ряде более ранних исследований рака головы и шеи, желудка, лёгких и молочной железы (Daniels and Kadlubar, 2013). Помимо этого, относительный уровень экспрессии гена SULT1A1 также существенно не отличался между группой ПНЯ и контрольной группой. Следовательно, в рамках исследования, можно заключить, что связь между SULT1A1 rs9282861 и ПНЯ в китайской популяции маловероятна.

В заключение, следует подчеркнуть, что, насколько нам известно, это первое исследование, показывающее, что вариант CYP17 T/C демонстрирует тенденцию к более высокой экспрессии, а аллель А полиморфизма COMT (rs4680) наряду с подавлением экспрессии его мРНК, возможно, чаще встречается у китайских пациенток с идиопатической ПНЯ.

Список литературы

1. Banerjee, U. • Dasgupta, A. • Khan, A./ **A cross-sectional study to assess any possible linkage of C/T polymorphism in CYP17A1 gene with insulin resistance in non-obese women with polycystic ovarian syndrome** \ Indian J. Med. Res. 2016; 143:739-747
2. Cordts, E.B. • Santos, M.C. • Peluso, C. \ **COMT polymorphism influences decrease of ovarian follicles and emerges as a predictive factor for premature ovarian insufficiency** \ J. Ovarian Res. 2014; 2:47-50
3. Daniels, J. • Kadlubar, S. \ **Sulfotransferase genetic variation: from cancer risk to treatment response** \ Drug Metab. Rev. 2013; 45:415-422
4. Drummond, A.E. • Fuller, P.J. **Ovarian actions of estrogen receptor- α : an update** Semin. Reprod. Med. 2012; 30:32-38
5. Goncalves, C.G. • Almeida, B.C. • Camargo-Kosugi, C.M. \ **Polymorphisms in CYP17, COMT, and ESR1 genes in women after menopause and association with bone mineral density** \ Genet. Mol. Res. 2015; 14:15802-15810
6. Mohanty, S. • Hall, A.W. • Mohanty, P. \ **Novel association of polymorphic genetic variants with predictors of outcome of catheter ablation in atrial fibrillation: new directions from a prospective study (DECAF)** \ J. Interv. Card. Electrophysiol. 2016; 45:7-17
7. Qin, C.R. • Yuan, Z. • Yao, J.L. \ **AMH and AMHR2 genetic variants in Chinese women with primary ovarian insufficiency and normal age at natural menopause** \ Reprod. Biomed. Online. 2014; 29:311-318
8. Webber, L. • Davies, M. • Anderson, R. \ **ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency** \ Hum. Reprod. 2016; 31:926-937

Исходы программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с ожирением

Мирзахмедова Н.А., Арипова Н.Д., Иргашев Д.С., Хикматиллаева Н.А.
Отделение «IVF» Института Репродуктивной медицины и генетики

Резюме Введение. Ожирение является одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия, ранних потерь беременности у женщин репродуктивного возраста. Признаки МС, в первую очередь ожирение и инсулинорезистентность, часто встречаются у пациенток, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ);

Цель исследования. Определить тактику ведения данной категории пациенток в программах ЭКО.

Материал и методы. В клиническом исследовании, в котором участвовали 155 женщин, страдающих избыточной массой тела или ожирением, при сравнении сопоставленных по возрасту когорт пациенток. Ожирение ассоциировалось со снижением уровня антимюллерова гормона (АМГ) и показателями овариального резерва.

Результаты. Исследование эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологии (ВРТ) достоверно снижалась у женщин с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $\geq 30,8$ кг/м²) вследствие более слабого ответа яичников на стимуляцию суперовуляции: повышается потребность в препаратах гонадотропинов для стимуляции овуляции, увеличивается продолжительность стимуляции суперовуляции

Выводы. Количество эмбрионов хорошего качества и частота наступления клинической беременности у женщин с нормальной массой тела была достоверно выше, чем у женщин с избыточной массой тела/ожирением

Abstract. Introduction. Metabolic syndrome (MS) is one of the most common causes of anovulatory infertility, early pregnancy loss in women of reproductive age.

The signs of MS, especially obesity and insulin resistance are often seen in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS); Objective of the study to determine the management strategy for this category of overweight patients in combination with or without advanced reproductive age.

Material and Methods. Age-matched cohorts of PCOS patients (n=92) were compared in a clinical study involving 150 overweight or MS women. Obesity was associated with decreased antimüllerian hormone (AMH) levels and ovarian reserve scores.

Results The efficiency of assisted reproductive technologies (ART) programs was significantly reduced in obese women (body mass index (BMI) ≥ 30.8 kg/m²) because of a weaker response of the ovaries to stimulation of superovulation: the need for gonadotropin drugs to stimulate ovulation increased and the duration of superovulation was longer.

Conclusions. The number of good quality embryos and clinical pregnancy rates were significantly higher in women with normal body weight than in overweight/obese women

Введение. Распространенность избыточной массы тела среди женщин репродуктивного возраста неуклонно растет. В структуре бесплодного брака частота встречаемости эндокринного фактора бесплодия составляет 25% [10, 11]. половины женщин репродуктивного возраста имеют избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²) или страдают ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) [4].

У женщин с ожирением в сравнение с нормальной массой из-за хронической ановуляции, чаще наблюдается нарушение фертильности. [5]. При избыточной массе тела, по статистике увеличиваются неблагоприятные исходы беременности, такие как самопроизвольное прерывание

беременности, внутриутробная задержка развития плода, гипертония, преэклампсия и гестационный сахарный диабет [8,9]. Превышение порогового значения ИМТ является предиктором развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета (СД) 2 типа (СД2), патологии опорно-двигательного аппарата, онкологических заболеваний.

Здоровый образ жизни, правильное питание, поддержание ИМТ от 19 до 30 кг/м² увеличивают вероятность зачатия, в то время как период до зачатия у женщин с ИМТ > 35 кг/м² увеличивается в 2 раза [12].

По данным мировой литературы, ожирение оказывает неблагоприятное влияние на исходы как спонтан-

ных беременностей, так и беременностей, наступивших в результате ЭКО. Однако гетерогенность исследуемых групп пациенток и оцениваемых параметров не позволяет сделать однозначные выводы. Данные о влиянии ожирения на показатель рождаемости также противоречивы. Например, по данным метаанализа Rittenberg V. и соавт. (2011), у женщин с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м²) частота наступления клинической беременности (ЧНКБ) (относительный риск (ОР)=0,90; $p < 0,0001$) и живорождения была значительно ниже (ОР=0,84; $p = 0,0002$), а также значительно выше частота самопроизвольных абортов (СА) (ОР=1,31; $p < 0,0001$) по сравнению с

женщинами с нормальной массой тела (НМТ) [13]. По результатам исследования MacKenna A. и соавт. (2017) было обнаружено, что показатель ИМТ, был связан с частотой наступления беременности, живорождения и преждевременного прерывания беременности [14]. Краткосрочные и долгосрочные вмешательства по снижению веса рассматриваются в период до зачатия для женщин и мужчин с ожирением и бесплодием, поскольку ожирение связано с более плохими репродуктивными исходами. Кратковременная потеря веса, достигнутая с помощью диеты, физических упражнений и лекарств, не улучшает зачатие за цикл или показатели живорождения у женщин, подвергающихся индукции овуляции, внутриматочной инсеминации или экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО), но может увеличить скорость естественного зачатия. Долговременная потеря веса, достигнутая с помощью хирургических вмешательств, может увеличить количество спонтанных зачатий, особенно среди женщин с синдромом поликистозных яичников, и может увеличить уровень живорождения в протоколах ЭКО. Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6% по сравнению с 18,6% женщинами с нормальной массой тела [3,11,18].

Здоровый образ жизни, правильное питание, поддержание ИМТ от 19 до 30 кг/м² увеличивают вероятность зачатия, в то время как период до зачатия у женщин с ИМТ > 35 кг/м² увеличивается в 2 раза [12,14].

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) достоверно снижается у женщин с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $\geq 30,8$ кг/м²) вследствие

более слабого ответа яичников на стимуляцию суперовуляции: повышается потребность в препаратах гонадотропинов для стимуляции овуляции, увеличивается продолжительность стимуляции суперовуляции. Учитывая длительность терапии ожирения, зачастую низкую приверженность пациенток к лечению, достаточно сложно добиться снижения массы тела перед вступлением в протокол ЭКО.

Цель исследования. Сравнительная характеристика протоколов стимуляции у женщин с ожирением в программах ЭКО.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ одноцентрового исследования медицинских карт 158 женщин с избыточной массой тела и бесплодием, обратившихся для лечения методом ЭКО в отделение ВРТ клиники Доктор «Д-IVF». Пациенткам проводилось антропометрическое исследование: измерение роста и веса с последующим расчетом ИМТ. Все пациентки были разделены на две группы по ИМТ: 1-я группа (n=32) контрольная с нормальной массой тела (ИМТ=18,6–24,9 кг/м²); 2-я группа (n=82) - с избыточной массой тела (ИМТ=25-29,9 кг/м²); 3-я группа (n=76) с ожирением I-степени (ИМТ=30-34,9). Была проведена программа контролируемой овариальной стимуляции гонадотропинами на основании представленных данных последних метаанализов и клинических рекомендаций по ведению пациенток с избыточной массой тела. День вступления в протокол ЭКО начинался со 2-го дня менструального цикла, после предварительного стандартного обследования. С целью регистрации факта наступления беременности использовались данные анализа

сыворотки крови на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Подтверждение факта наступления маточной беременности проводилось методом УЗИ органов малого таза на 19–21-й день после переноса эмбриона/-ов, факт исходов беременности определяли с помощью средств коммуникации (телефон, электронная почта).

Результаты. Средняя дозировка гонадотропинов увеличивалась соответственно с 1800 ± 375 МЕ в I-группе контроля, до $3600,5 \pm 614$ МЕ во 2-й группе. В ходе исследования проводилась оценка ЧНKB и ее исходов. Частота наступления беременности была достоверно ниже у 3-й группы — 36,7%, тогда как в группе контроля — 46,3%. Частота развивающихся беременностей (на число всех клинических беременностей) была 82,1% в 2-й группе, по сравнению с 1-й (92,3%) и 3-й (76,4%) группами.

Выводы. Количество эмбрионов хорошего качества достоверно ниже у женщин с ожирением, чем у женщин с нормальной массой тела и избыточной массой тела ($p < 0,0001$). Частота наступления клинической беременности у женщин с нормальной массой тела была достоверно выше, чем у женщин с избыточной массой тела/ожирением ($p < 0,05$). Выбор оптимальной тактики ведения данной категории пациенток должен основываться на времени начала овариальной стимуляции, на выборе наиболее предпочтительных препаратов и методов введения гонадотропинов, возможной сегментации цикла у женщин старшего/позднего репродуктивного возраста с криоконсервацией всех эмбрионов с последующим переносом в криоцикле после снижения веса.

Список использованной литературы:

1. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019;25(4):439-451. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011>
2. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. Hum Reprod. 2004;19(11):2523-2528. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh485> Banker M, Sorathiya
3. D, Shah S. Effect of Body Mass Index on the Outcome of In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection in Women. J Hum Reprod Sci. 2017;10(1):37-43. doi: https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_75_16
4. Zhang J, Liu H, Mao X, et al. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. BMC Med. 2019;17(1):114. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1354-1>

5. Xue X, Shi W, Zhou H, et al. Cumulative Live Birth Rates According to Maternal Body Mass Index After First Ovarian Stimulation for in vitro Fertilization: A Single Center Analysis of 14,782 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:149. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00149> Ensenauer R, Chmitorz
6. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [published correction appears in *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):746]. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.
7. Vityazeva II, Altashina MV, Troshina EA. The influence of disordered fat metabolism on male fertility at the reproductive age and the effectiveness of the ECF programs. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(5):34-42. <https://doi.org/10.14341/probl201460534-42>
8. Статистика ВОЗ от 2016 г. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Gallus S, Lugo A, Murisic B, et al. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr*. 2015;54(5):679-689. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0746-4>
9. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology*. 2002;13(2):184-190. <https://doi.org/10.1097/00001648-200203000-00013>
10. Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(2):414-420. <https://doi.org/10.1093/humrep/del400>
11. Колода Ю.А. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Автореф. ... дисс. к.м.н. - М.; 2010. - 25 с.
12. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1970-1974. ^9. Bailey AP, Hawkins LK, Missmer SA, et al. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):163.e1-163.e1636. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.035>^
13. Antonakou A, Papoutsis D, Tzavara C. Maternal obesity and its association with the mode of delivery and the neonatal outcome in induced labour: Implications for midwifery practice. *European Journal of Midwifery*. 2018;2(April). <https://doi.org/10.18332/ejm/85792>.
14. Kasum M, Oreskovic S, Cehic E, et al. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecological Endocrinology*. 2017;34(3):184-188. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1391209>
15. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 2010;25(1):253-264.
16. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4)

Коагулопатия у беременных с декомпенсированными заболеваниями печени

Умматова Р.Ш., Юсупов У.Ю.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ташкент, Узбекистан.

Аннотация

Цель: Описать клинический случай коагулопатии у беременной с декомпенсированным циррозом печени и оценить эффективность концентратов протромбинового комплекса (КПК) и транексамовой кислоты в профилактике массивных акушерских кровотечений (МАК).

Пациентка, 28 лет, первая беременность, срок 36 недель, поступила в родильный дом с декомпенсированным циррозом печени. Диагноз цирроза печени был установлен 3 года назад на фоне хронического вирусного гепатита В. В течение беременности состояние печени ухудшалось, отмечались эпизоды асцита и желтухи.

Для предотвращения массивного акушерского кровотечения за 24-36 часов до планируемого родоразрешения пациентке вводили КПК «Уман-Комплекс» в количестве двух доз. Дополнительно применялась Транексамовая кислота по стандартной схеме за сутки до предполагаемых родов. Роды проведены путем кесарева сечения.

Введение КПК привело к значительному снижению объема кровопотери (350 мл против ожидаемых 700 мл). Лабораторные показатели после введения КПК показали улучшение уровня фибриногена до 2.9 г/л и увеличение агрегации тромбоцитов до 88%. Частота коагулопатических осложнений была ниже, чем ожидалось.

Использование концентратов протромбинового комплекса в профилактике и лечении массивных акушерских кровотечений у беременных с декомпенсированными заболеваниями печени показало высокую эффективность. КПК улучшили лабораторные показатели свертываемости крови, снизили объем кровопотери и частоту коагулопатических осложнений. Данный случай подтверждает, что КПК могут быть рекомендованы для широкого использования в клинической практике для улучшения исходов беременности и снижения материнской смертности.

Ключевые слова: Массивные акушерские кровотечения (МАК), Концентраты протромбинового комплекса (КПК), Уман-Комплекс, цирроз печени, коагулопатия, свертывающая система крови (ССК), гемостаз.

Dekompensatsiyalangan jigar kasalligi bo'lgan homilador ayollarda koagulopatiya

Ummatova R.SH., Yusupov U.Y.

Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi.
Toshkent, O'zbekiston

Annotatsiya

Dekompensatsiyalangan jigar sirrozi bo'lgan homilador ayolda koagulopatiyaning klinik holatini tavsiflash va massiv akusherlik qon ketishining (MAK) oldini olishda protrombin kompleksi konsentratlari (PKK) va Traneksamik kislotasining samaradorligini baholash.

Bemor, 28 yosh, birinchi homiladorlik, 36 haftalik, dekompensatsiyalangan jigar sirrozi bilan tug'ruqxonaga yotqizilgan. Jigar sirrozi tashxisi 3 yil oldin surunkali virusli gepatit B fonida aniqlangan. Homiladorlik davrida jigar holati yomonlashgan, assit va sariqlik simptomlari qayd yetilgan.

Massiv akusherlik qon ketishining oldini olish uchun bemorga rejalashtirilgan tug'ruqdan 24-36 soat oldin ikki dozada Uman-Kompleks protrombin kompleksi konsentratlari qilindi. Bundan tashqari, Traneksamik kislota rejalashtirilgan tug'ruqdan bir kun oldin standart rejimga muvofiq ishlatilgan. Tug'ilish kesar kesish yo'li bilan amalga oshirildi.

PKKning kiritilishi qon yo'qotish hajmining sezilarli darajada pasayishiga olib keldi (kutilgan 700 ml ga nisbatan 350 ml). PKK kiritilgandan so'ng laboratoriya parametrlari fibrinogen darajasining 2,9 g / l gacha yaxshilanishini va trombositlar agregatsiyasining 88% gacha ko'tarilishini ko'rsatdi. Koagulopatik asoratlarning chastotasi kutilganidan past natijani berdi.

Dekompensatsiyalangan jigar kasalliklari bo'lgan homilador ayollarda massiv akusherlik qon ketishining oldini olish va davolashda protrombin kompleksi konsentratlaridan foydalanish yuqori samaradorlikni ko'rsatdi. PKK qon koagulyatsiyasining laboratoriya parametrlarini yaxshiladi, qon yo'qotish hajmini va koagulopatik asoratlarning chastotasini kamaytirdi. Bu holat homiladorlik natijalarini yaxshilash va onalar o'limini kamaytirish uchun PKKlarni klinik amaliyotda keng qo'llash uchun tavsiya yetilishi mumkinligini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: massiv akusherlik qon ketishi (MAK), protrombin kompleksi konsentratlari (PKK), Uman-kompleks, jigar sirrozi, koagulopatiya, qon ivish tizimi, gemostaz.

Coagulopathy in pregnant women with decompensated liver diseases

Ummatova R.Sh., Yusupov U.Y.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health.

Tashkent city, Uzbekistan.

Annotation

Purpose: Describe a clinical case of coagulopathy and growth factor deficiency in a pregnant woman with decompensated liver cirrhosis, and evaluate the effectiveness of prothrombin complex concentrates (PCC) and tranexamic acid in the prevention and treatment of massive obstetric hemorrhage (MOH).

A 28-year-old patient, in her first pregnancy at 36 weeks, was admitted to the maternity hospital with decompensated liver cirrhosis. The diagnosis of liver cirrhosis was established 3 years ago in the context of chronic viral hepatitis B. During pregnancy, the liver condition deteriorated, with episodes of ascites and jaundice noted.

To prevent massive obstetric hemorrhage, the patient was administered two doses of PCC «Uman-Complex» 24-36 hours before the planned delivery. Additionally, tranexamic acid was used according to the standard regimen one day before the expected delivery. The delivery was performed via cesarean section.

The administration of PCC resulted in a significant reduction in blood loss volume (350 ml compared to the expected 700 ml). Laboratory results after PCC administration showed an improvement in fibrinogen levels to 2.9 g/L and an increase in platelet aggregation to 88%. The frequency of coagulopathic complications was lower than expected.

The use of prothrombin complex concentrates in the prevention and treatment of massive obstetric hemorrhage in pregnant women with decompensated liver diseases has shown high effectiveness. PCC improved laboratory coagulation parameters, reduced blood loss volume, and decreased the frequency of coagulopathic complications. This case confirms that PCC can be recommended for widespread use in clinical practice to improve pregnancy outcomes and reduce maternal mortality.

Keywords: massive obstetric bleeding (MAB), Prothrombin complex concentrates (PCC), liver cirrhosis, coagulopathy, blood coagulation system, hemostasis.

Введение

Печень играет ключевую роль в системе гемостаза, синтезируя большинство факторов свертывания крови. При декомпенсированных заболеваниях печени, таких как цирроз, беременные женщины сталкиваются с высокими рисками кровотечений из-за нарушения этих функций. Коагулопатия, возникающая на фоне цирроза печени, становится критическим фактором риска массивных акушерских кровотечений (МАК). В данной статье представлен клинический случай, демонстрирующий коагулопатию и дефицит факторов роста у беременной с декомпенсированным циррозом печени, а также обсуждаются методы профилактики и лечения МАК.

Актуальность исследования

Массивные акушерские кровотечения представляют собой одно из самых серьезных и угрожающих жизни осложнений, с которыми сталкиваются акушеры-гинекологи во всем мире. Эти кровотечения могут возникать в различных клинических ситуациях, связанных с беременностью и родами, и включают в себя кровотечения, связанные с предлежанием или преждевременной отслойкой плаценты, разрывами матки, а также травмами родовых путей. МАК характеризуются внезапным началом и высокой скоростью потери крови, что может привести к шоковому состоянию и полиорганной недостаточности. Это состояние требует немедленного медицин-

ского вмешательства и часто представляет собой сложную клиническую задачу, требующую мультидисциплинарного подхода.

Проблема МАК остается актуальной не только в развивающихся странах, где доступ к медицинской помощи может быть ограничен, но и в развитых странах, несмотря на высокие стандарты медицинской помощи. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин смерти беременных женщин, особенно в развивающихся странах. В Республике Узбекистан, несмотря на активные усилия по снижению уровня материнской смертности, МАК продолжают занимать зна-

чительное место в структуре причин смерти матерей. В последние годы наблюдается рост числа случаев экстрагенитальных заболеваний, таких как коагулопатии и системные заболевания, которые также вносят вклад в повышенный риск массивных акушерских кровотечений.

Коагулопатия при заболеваниях печени

Коагулопатия, возникающая при декомпенсированных заболеваниях печени, таких как цирроз, представляет собой особую проблему у беременных женщин. Печень играет ключевую роль в синтезе факторов свертывания крови, и при ее заболеваниях эта функция нарушается, что приводит к значительному увеличению времени свертывания крови и повышенному риску кровотечений. Дефицит тромбоцитов и снижение уровня фибриногена также усугубляют ситуацию, повышая риск развития массивных кровотечений во время родов.

Важность своевременной и эффективной профилактики

Своевременная и эффективная профилактика массивных акушерских кровотечений у беременных женщин с декомпенсированными заболеваниями печени является критически важной для снижения материнской смертности и улучшения исходов беременности. Использование концентратов протромбинового комплекса и транексамовой кислоты может значительно улучшить лабораторные показатели свертываемости крови, уменьшить объем кровопотери и снизить частоту коагулопатических осложнений. Это делает исследование данной проблемы особенно актуальным и важным для разработки новых клинических рекомендаций и протоколов лечения.

Таким образом, данное исследование направлено на улучшение понимания эффективности различных методов профилактики и лечения массивных акушерских кровотечений у беременных с декомпенсированными заболеваниями печени, что может существенно повлиять на клиническую практику и повысить качество медицинской помощи в акушерстве.

Цель исследования

Цель данного исследования заключается в оценке эффективности концентратов протромбинового комплекса (КПК) и транексамовой кислоты в профилактике и лечении массивных акушерских кровотечений (МАК)

у беременных женщин с декомпенсированными заболеваниями печени. В частности, исследование направлено на выявление преимуществ использования КПК по сравнению с транексамовой кислотой, а также на определение их влияния на клинические исходы, такие как объем кровопотери, необходимость в трансфузии компонентов крови и частота коагулопатических осложнений.

Клинический случай История болезни № 316

Пациентка, 28 лет, первая беременность, срок 36 недель, была госпитализирована в родильный дом с декомпенсированным циррозом печени. Диагноз цирроза печени был установлен 3 года назад на фоне хронического вирусного гепатита В. В течение беременности состояние печени прогрессивно ухудшалось, отмечались эпизоды асцита, желтухи и снижение уровня альбумина.

Обследование при поступлении

При поступлении проведены следующие обследования:

- **Общий анализ крови:** Гемоглобин 95 г/л, тромбоциты 98 тыс./мкл.
- **Коагулограмма:** Уровень фибриногена 1.6 г/л, международное нормализованное отношение (МНО) 2.0.
- **Биохимический анализ крови:** Альбумин 27 г/л, билирубин общий 85 мкмоль/л.

Патофизиология

При декомпенсированном циррозе печени нарушается синтез факторов свертывания, что приводит к увеличению времени свертывания крови и повышенному риску кровотечений. Нарушения синтеза факторов свертывания крови, уменьшение уровня фибриногена и тромбоцитопения обуславливают значительное увеличение времени свертывания крови. Коагулопатия у таких пациенток характеризуется уменьшением уровня фибриногена, тромбоцитов и факторов свертывания крови, что приводит к повышенной кровоточивости и риску развития массивных акушерских кровотечений.

Лечение и профилактика

Для предотвращения массивного акушерского кровотечения были предприняты следующие меры:

1. Концентраты протромбинового комплекса (КПК): Пациентке вводили КПК «Уман-Комплекс» за 24-36 часов до планируемого родоразрешения в количестве двух доз. КПК включает в себя факторы свертывания II,

IX и X, что способствует улучшению гемостаза.

2. Транексамовая кислота: Применение антифибринолитического препарата для стабилизации тромбов.

Препараты и режим дозирования

Концентрат протромбинового комплекса (Уман-Комплекс) содержит три основных человеческих фактора свертывания крови – II, IX и X. Для профилактики массивных кровотечений применялся в количестве двух доз за 24-36 часов до родов. Транексамовая кислота, обладая антифибринолитическим действием, применялась по стандартной схеме за сутки до предполагаемых родов.

Ход родов

Роды были проведены путем кесарева сечения. Во время операции введение КПК привело к значительному снижению объема кровопотери (350 мл против ожидаемых 700 мл при декомпенсированном состоянии). Лабораторные показатели после введения КПК показали улучшение уровня фибриногена до 2.9 г/л и увеличение агрегации тромбоцитов до 88%. Уровень фибриногена после лечения составил 2.9 ± 0.5 г/л в основной группе против 2.2 ± 0.4 г/л в группе сравнения ($p < 0.05$), что свидетельствует о значительном улучшении свертываемости крови.

Демографические и клинические характеристики участников

В исследовании приняли участие 40 беременных женщин, разделённых на две группы по 20 человек: основная группа получавшая концентрат протромбинового комплекса (КПК) и группа сравнения получавшая транексамовую кислоту. Средний возраст участниц составлял 28.4 ± 3.6 года. Гестационный возраст на момент родоразрешения был схож в обеих группах (37.2 ± 1.4 недель для основной группы и 37.0 ± 1.5 недель для группы сравнения).

Результаты и обсуждение

Результаты лечения продемонстрировали высокую эффективность использования КПК в профилактике МАК у беременных с декомпенсированным циррозом печени. Введение КПК за 24-36 часов до родов значительно улучшило лабораторные показатели свертываемости крови, уменьшило объем кровопотери и снизило частоту коагулопатических осложнений. Средний объем кровопотери у женщин основной группы был значительно ниже по сравнению с группой

сравнения. В основной группе средняя кровопотеря составила 350 ± 70 мл, тогда как в группе сравнения этот показатель достиг 520 ± 80 мл ($p < 0.01$).

Сравнительный анализ эффективности КПК и транексамовой кислоты

Сравнительный анализ эффективности КПК и транексамовой кислоты у беременных с высоким риском МАК показал, что КПК более эффективно предотвращает развитие коагулопатии и обеспечивает надежный гемостаз. В основной группе, получавшей КПК, наблюдалось значительное улучшение лабораторных показателей свертываемости крови и снижение частоты кровотечений по сравнению с группой, получавшей транексамовую кислоту.

Заключение

Данный случай демонстрирует, что использование концентратов протромбинового комплекса является эффективным методом профилактики и лечения массивных акушерских кровотечений у беременных с декомпенсированными заболеваниями печени. Введение КПК улучшает лабораторные показатели свертываемости крови, снижает объем кровопотери и частоту коагулопатических осложнений. Это подтверждает, что КПК могут быть рекомендованы для широкого использования в клинической практике для улучшения исходов беременности и снижения материнской смертности.

Рекомендации для клинической практики

Внедрение КПК в протоколы профилактики и лечения МАК у беременных женщин с высоким риском

может существенно улучшить исходы беременности и снизить материнскую смертность. Использование КПК таких как «Уман-Комплекс» должно рассматриваться в качестве стандартного профилактического средства в акушерской практике.

Призывы к дальнейшим исследованиям

Необходимо проведение дополнительных клинических исследований для подтверждения эффективности и безопасности КПК у беременных с другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как системная красная волчанка и врожденные коагулопатии. Важно также оценить долгосрочные исходы для матери и ребенка при использовании КПК в акушерской практике.

Список использованной литературы:

1. Мельник А.А. Механизм действия гемостатических лекарственных препаратов. Новости медицины и фармации, №10(622), 2017.
2. Савустьяненко А.В. Транексамовая кислота и особенности ее применения при тяжелых менструальных кровотечениях. Новости медицины и фармации, №20-22, 2012.
3. James A.H., Taplin W.F. The use of recombinant factor VIIa in patients with massive postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol, 2003; 188(5): 1277-9.
4. Shakur H. et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2010; 376(9734): 23-32.
5. Sharma S., Sharma R., Sharma A. Management of massive postpartum hemorrhage. J Obstet Gynaecol India, 2013; 63(2): 71-8.
6. Weiss G., Goldsmith C., Makrin V. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as an adjunctive treatment in obstetric haemorrhage: two case reports. Haemophilia, 2004; 10(4): 485-9.

Влияние криоконсервации на морфологические, биомеханические и репродуктивные характеристики ооцитов человека

Расулов Х.А., Юлдашева С.З., Кузибоев Н.К.

д.м.н., профессор. Ташкентский медицинский педиатрический институт
д.м.н., доцент. Ташкентский медицинский педиатрический институт
ординатор. Ташкентский медицинский педиатрический институт

Аннотация

Криоконсервация ооцитов является важным инструментом в репродуктивной медицине, позволяя сохранять фертильность у женщин с онкологическими заболеваниями, эндометриозом и сниженным овариальным резервом. В последние годы метод витрификации стал стандартом криоконсервации благодаря высокой скорости замораживания и минимизации образования кристаллов льда. Однако исследования показы-

вают, что этот процесс может вызывать изменения в морфологических, биомеханических и репродуктивных характеристиках ооцитов. Настоящее исследование анализирует влияние криоконсервации на морфологию, механические свойства и репродуктивный потенциал ооцитов.

Ключевые слова: криоконсервация, ооциты, витрификация, морфология, биомеханика, вспомогательные репродуктивные технологии.

The Impact of Cryopreservation on the Morphological, Biomechanical, and Reproductive Characteristics of Human Oocytes

Rasulov Kh.A., Yuldasheva S.Z., Kuziboev.N.K.

MD, Professor, Tashkent Medical Pediatric Institute

MD, Associate, Professor Tashkent Medical Pediatric Institute

Resident, Tashkent Medical Pediatric Institute

Annotation

Cryopreservation of oocytes is an important tool in reproductive medicine, allowing to preserve fertility in women with cancer, endometriosis, and reduced ovarian reserve. In recent years, the vitrification method has become the standard for cryopreservation due to its high freezing rate and minimization of ice crystal formation. However, studies show that this process can cause changes in the

morphological, biomechanical, and reproductive characteristics of oocytes. The present study analyzes the effect of cryopreservation on the morphology, mechanical properties, and reproductive potential of oocytes.

Keywords: cryopreservation, oocytes, vitrification, morphology, biomechanics, assisted reproductive technologies.

Kriyokonservatsiyaning inson oositlarining morfologik, biomexanik va reproduktiv xususiyatlariga ta'siri

Rasulov X.A., Yuldasheva S.Z., Qo'ziboev N.Q.

Tibbiyot fanlari doktori. Professor. Toshkent tibbiyot pediatriya instituti

Tibbiyot fanlari doktori, dotsent. Toshkent tibbiyot pediatriya instituti

Ordinator. Toshkent tibbiyot pediatriya instituti

ANNOTATSIYA

Oositlarni kriyokonservatsiya reproduktiv tibbiyotda saraton, endometrioz va tuxumdonlar zaxirasining kamayishi bilan og'rikan ayollarda tug'ilishni saqlab qolish imkonini beruvchi muhim vositadir. So'nggi yillarda vitrifikatsiya yuqori muzlash tezligi va muz kristallari hosil bo'lishini minimallashtirish tufayli standart kriosazlash usuliga aylandi. Biroq, tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, bu jarayon oositlarning morfologik, biomexanik va reproduktiv xususiyatlarining o'zgarishiga olib kelishi mumkin. Ushbu tadqiqot oositlarning morfologiyasi, mexanik xususiyatlari va reproduktiv potentsialiga kriyokonservatsiyaning ta'sirini tahlil qiladi. Ushbu tadqiqotning maqsadi oositlarning morfologik, biomexanik va reproduktiv o'zgarishlarni kriokonservatsiyadan keyin tahlil qilish, shuningdek, ushbu jarayonni optimallashtirishning mumkin bo'lgan usullarini aniqlashdi.

Kalit so'zlar: kriokonservatsiya, oositlar, vitrifikatsiya, morfologiya, biomexanika, yordamchi reproduktiv texnologiyalar.

Актуальность. Учение цитофизиологии ооцитов и влияние криоконсервации на процессы их жизнедеятельности представляют собой одни из наиболее актуальных направлений в биологии и медицине. Криоконсервация позволяет временно приостановить биологические процессы, что дает возможность восстановить структуру и функцию ооцитов после размораживания. Возможность сохранения способности ооцитов к развитию зародыша и плода после криоконсервации является критически важной для пациентов с бесплодием. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие затрагивает 5% мирового населения, что эквивалентно примерно 48,5 миллиона пар, и это число продолжает расти. Несмотря на достижения в лечении бесплодия, менее 50% циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) завершаются беременностью. Социальный аспект проблемы сохранения репродуктивного здоровья также имеет критическое значение. Демографическая проблема прироста населения актуальна для большинства стран. Репродуктивные технологии ежегодно позволяют рожать до 2% детей на планете. В настоящее время для криоконсервации ооцитов применяется технология витрификации, которая использует высокие концентрации кри-

опротекторов для замещения молекул воды в клетках, предотвращая образование кристаллов льда, а межклеточная жидкость мгновенно переходит в стекловидное состояние, что сохраняет целостность клеток во время оттаивания. Первая беременность после успешной витрификации ооцитов и эмбрионов позволила ввести эту технологию в практику большинства эмбриологических лабораторий. Тем не менее, данное направление остается актуальным, и существует множество нерешенных вопросов, в том числе касающихся выживаемости эмбрионов и их функциональной способности в зависимости от используемых носителей для хранения замороженного биологического материала. Криоконсервация ооцитов является единственным способом сохранить репродуктивную функцию у пациентов с онкологическими заболеваниями, которым назначены хирургические, химиотерапевтические или радиологические лечения, а также для больных с системными заболеваниями и тяжелой эндокринной патологией. Противоречивые данные о преимуществах использования нативного материала (ооцитов и сперматозоидов) в эмбриологических лабораториях по сравнению с замороженным материалом требуют дальнейшего изучения. Полученные в данном исследова-

нии данные об особенностях криоконсервации ооцитов *in vitro* существенно расширяют представления о возможностях сохранения репродуктивного потенциала как отдельных пациентов, так и популяции в целом. Они также открывают новые перспективы применения криоконсервации в рутинной практике эмбриологических лабораторий. Исследования подтверждают, что система замораживания при прямом контакте с жидким азотом демонстрирует более высокие показатели выживаемости и успеха клинической беременности. Использование как нативного, так и криоконсервированного биологического материала (ооцитов и сперматозоидов) свидетельствует о том, что витрификация сохраняет их функциональные характеристики и способствует достижению сопоставимых показателей частоты беременности. Высокий уровень функциональной способности гамет и эмбрионов позволяет оценивать технологию криоконсервации как весьма эффективную в различных клинических ситуациях, включая процедуры биопсии и генетического тестирования. Выживаемость гамет и эмбрионов на доимплантационном этапе после проведенной криоконсервации определяется их морфологическими характеристиками. Криоконсервация позволяет сохранить функциональную способность и достигает сопоставимых с использованием нативного биологического материала клинических показателей (частота наступления беременности).

Целью данного исследования является анализ морфологических, биомеханических и репродуктивных изменений ооцитов после криоконсервации, а также выявление возможных путей оптимизации этого процесса.

Материалы и методы. Был проведен анализ современных научных данных, полученных из баз данных PubMed, Web of Science и Scopus за последние пять лет. Включены исследования, содержащие информацию о морфологических изменениях ооцитов, механических свойствах клеточной мембраны, выживаемости ооцитов, частоте их оплодотворения и развитии эмбрионов после криоконсервации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 27.0.

Результаты. Анализ морфометрических характеристик показал, что после криоконсервации увеличивается диаметр ооцитов, а также уменьшается перивителлиновое пространство. Исследование Samargos et al. (2019) подтвердило, что эти изменения коррелируют со снижением вероятности успешного оплодотворения. Биомеханические исследования (Giolo et al., 2019) показали, что жесткость клеточной мембраны изменяется, что влияет на проницаемость ооцитов и их реакцию на оплодотворение. Дополнительно выявлен эффект «переноса» (carryover effect), когда раннее развитие эмбриона может быть нарушено вследствие предшествующей криоконсервации (Jia & Sun, 2021).

Заключение. Криоконсервация оказывает влияние на морфологические и биомеханические свойства ооцитов, что может отражаться на их способности к оплодотворению и развитию эмбрионов. Витрификация остаётся наиболее эффективным методом криоконсервации, однако дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию процессов замораживания и размораживания, а также изучение молекулярных механизмов, ответственных за/выявленные/изменения.

Введение. Криоконсервация ооцитов широко используется в клинической практике и считается одним из наиболее эффективных методов сохранения фертильности. Тем не менее, процессы замораживания и размораживания могут оказывать влияние на структурные характеристики ооцитов.

Обсуждение. Витрификация обеспечивает высокую выживаемость ооцитов после размораживания, однако наблюдаемые изменения могут оказывать влияние на их оплодотворяемость и последующее развитие эмбрионов. Данные исследования Baid et al. (2023) показали, что выживаемость размороженных ооцитов достигает 93,3%, а частота наступления беременности после переноса эмбрионов составляет 45,45%. Однако, несмотря на высокую эффективность метода, остаются нерешённые вопросы, связанные с влиянием криоконсервации на биологические свойства ооцитов, что требует дальнейших исследований.

Таблица 1

Основные показатели качества программ ВРТ при использовании нативных (свежих) и витрифицированных (замороженных) ооцитов

Показатели	Нативные (свежие) ооциты	Витрифицированные (замороженные) ооциты	P, знч.
Количество случаев	35	23	
Средний возраст пациентов, лет	38,9	38,8	
Среднее количество ооцитов, переданных	9,6	9,3	
% размораживания	Не оценивалось	93%	
% оплодотворения	86,5%	73,1%	0,061
% дробления	98,4%	84,2%	0,018
% дорастания до бластоцисты	61,9%	53,4%	0,170
Среднее количество эмбрионов на перенос	1,2	1,2	
ХГЧ+	48,6%	56,5%	0,219
ЧНБ	45,7%	47,8%	0,470
ЧИ	44,1%	39,3%	0,394

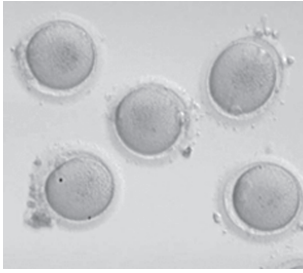


Рисунок 1. Витрифицированные-нагретые ооциты

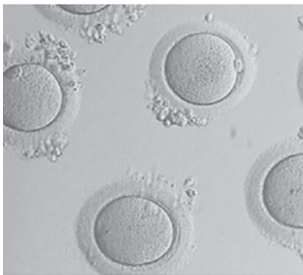


Рисунок 2. Свежий

Выводы. Криоконсервация оказывает влияние на морфологические и биомеханические свойства ооцитов, что может отражаться на их способности к оплодотворению и развитию эмбрионов. Витрификация остаётся наиболее эффективным методом криоконсервации, однако дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию процессов замораживания и размораживания, а также изучение молекулярных механизмов, ответственных за/выявленные/изменения.

Список использованной литературы:

1. Bolton, V., Hayden, C., Robinson, M., Abdo, D., & Pericleous-Smith, A. (2023). Human oocyte cryopreservation: Revised evidence for practice. *Human Fertility*.
2. Baid, R., Pai, H., & Palshetkar, N. (2023). Oocyte cryopreservation — A five-year follow-up study on its utilization and outcome. *Fertility & Reproduction*.
3. Camargos, M., Rodrigues, J., Lobach, V. N., El Cury-Silva, T., Nunes, M. E., Camargos, A., & Reis, F. (2019). Human oocyte morphometry before and after cryopreservation: A prospective cohort study. *Cryobiology*.
4. Giolo, E., Martinelli, M., Luppi, S., Romano, F., Ricci, G., Lazzarino, M., & Andolfi, L. (2019). Study of the mechanical properties of fresh and cryopreserved individual human oocytes. *European Biophysics Journal*.
5. Jia, Q., & Sun, W. Q. (2021). Perspective: Cryopreservation of human oocytes and the “carryover” effect on early embryo development. *Cryo Letters*.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar (Art) dasturlarida ayollarda antifosfolipid sindromining (APS) klinik, laboratoriya va genetik parametrlari

Askarova E.J., Aripova N.D.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT) dasturlarida ishtirok etayotgan ayollarda antifosfolipid sindromining (AFS) klinik, laboratoriya va genetik ko'rsatkichlari «Doctor-D-IVF» dasturi, Toshkent, O'zbekiston

Annotatsiya

Antifosfolipid sindromi (APS) reproduktiv tizim faoliyatiga jiddiy ta'sir ko'rsatadigan klinik holat bo'lib, ayniqsa yordamchi reproduktiv texnologiyalardan keng foydalanilganda ahamiyatli bo'ladi. Ushbu holatni davolashda individual yondashuv zarur, chunki APS yuqori darajasi takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizliklari, o'lik tug'ilish va boshqa homiladorlik bilan bog'liq salbiy natijalar xavfini oshiradi. Mazkur maqola APSning murakkab reproduktiv jihatlarini yoritadi, klinik ko'rinishlarni tavsiflaydi, diagnostika usullari, induktorlar va laboratoriya tavsiyalarini ko'rsatadi. Shuningdek, reproduktiv va akusherlik natijalarini yaxshilash va muvaffaqiyatli davolashda genetik polimorfizmlarning roliga

alohida e'tibor qaratilgan. Muhokama va nazorat choralari dori-darmon terapiyasini, homiladorlikni qo'llab-quvvatlash va shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvlarini, jumladan, germinal biopsiya hamda endometriozni qat'iy nazorat qilishni o'z ichiga oladi. Immunologlar va reproduktiv mutaxassislar o'rtasidagi hamkorlik tashxis standartlarini takomillashtirish va natijalarni kuzatish uchun erta aralashuv uskunalaridan foydalanishni past xavfli, yosh bemorlar uchun qo'llashda muhim ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: antifosfolipid sindromi, yordamchi reproduktiv texnologiyalar (YRT), trombofiliya, antifosfolipid antitanachalar, takroriy homila tushishi, shaxsiylashtirilgan dori vositalari.

Клинико-лабораторные и генетические параметры синдрома антифосфолипидных антител (АФС) у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)

Аскарова Э.Дж., Арипова Н.Д.

Клинические, лабораторные и генетические параметры антифосфолипидного синдрома (АФС) у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)

«Доктор-D-ЭКО», Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Синдром антифосфолипидных антител является клиническим состоянием, критически влияющим на функционирование репродуктивной системы, особенно в случае высокого уровня использования методик вспомогательной репродуктивной технологии. Пациенты с серьезным нарушением требуют индивидуального подхода к лечению, так как высокий уровень АФС приводит к повышению риска повторных неудач имплантации, мертворождения и других беременных исходов. Этот обзор представляет сложные репродуктивные аспекты АФС, описывает клинические манифестации, показывает диагностические методики и индукторы, а также лабораторные рекомендации. Он выделяет особую роль генетических полиморфизмов в успешном лечении и оптимизации репродуктивных и акушерских

исходов. Обсуждение и контрольные меры освещают медикаментозную терапию и поддержание беременности. Персонализированная медицина включает в себя возможное использование зародышевой биопсии и серьезного контроля эндометрия. Взаимодействие между иммунологами и репродукцией принимает ключевое значение, чтобы диагностика была стандартизирована и предложена для широкого диапазона молодых пациентов с низким риском, используя раннее интервенционное оборудование для мониторинга результатов.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, вспомогательные репродуктивные технологии, тромбофилия, антифосфолипидные антитела, повторная потеря беременности, персонализированные лекарственные средства.

Clinical, laboratory, and Genetic Parameters of Antiphospholipid Syndrome (APS) in Women in Assisted Reproductive Technology (ART) Programs

Askarova E.J., Aripova N.D.

Clinical, laboratory, and Genetic Parameters of Antiphospholipid Syndrome (APS)
in Women in Assisted Reproductive Technology (ART) Programs
Doctor-D-IVF, Tashkent, Uzbekistan

Annotation

Antiphospholipid syndrome (APS) is a disease entity that critically affects reproductive system, particularly with regards to assisted reproductive technology (ART). Thus, the presence of this condition calls for a personalized management plan since APS can inherit the risk of recurrent implantation failure, pregnancy loss, and adverse pregnancy outcomes. This review describe the complex interplay of clinical, laboratory, and genetic aspects of APS and their major impact on ART outcome. The review further discusses diagnostic criteria, therapeutic strategies, and the role of genetic polymorphisms, thereby indicating the impact of personalized medicine on the specific challenges posed by APS in reproductive settings. Finally, it highlights the critical need of a multi-specialty perspective as

part of the work-up, including reproductive medicine, immunology and genetic specialists, to enhance patient safety, intervention and maximize success. This review offers important information on how to minimize the risk related to APS by employing advanced diagnostics and tailored treatments, which can facilitate better obstetrical outcomes even for affected patients. It provides a vital overview for clinical seeking to optimize care for patients facing the challenges of APS in ART and highlights the promise of advancing strategies to preserve patient equality of life.

Keywords: Antiphospholipid syndrome, Assisted reproductive technology, thrombophilia, antiphospholipid antibodies, recurrent pregnancy loss, personalized medicines

Abstract

Antiphospholipid syndrome: A review antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized by thrombosis and pregnancy-related morbidity. As a highly manipulable factor that has important implication for women undergoing assisted reproductive technology (ART) programs, this necessitates a thorough understanding of what are Important clinical, laboratory and genetic consideration to improve outcome. This narrative review describe challenges of APS (recurrent implantation failure/ pregnancy loss), laboratory diagnostics (aPL testing), and genetic predisposing factors (Thrombophilia genes). Future direction focus on biomarker development, therapeutic innovations and personalized treatment plans. Integrating these components through a multidisciplinary approach can ultimately improve maternal and fetal outcomes for this high-risk population.

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease that carries important risk in pregnancy, including recurrent miscarriage, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. APS complicates treatment and outcome optimization for women undergoing ART programs. This review investigate the complex relationship between APS and ART, and outlines the clinical, laboratory, and genetic overview necessary for optimal management to positively influence reproductive outcomes.

Material and Methods

This review is drawn from a qualitative review of peer-reviewed literature focusing on APS and ART. This encompasses clinical studies, meta-analyses, case-control studies, and guidelines set forth by relevant medical organization. Key clinical manifestation, diagnostic criteria, and management strategies for APS that are

transferable to ART programs were emphasized. Literature was obtained from PubMed, Embase and Scopus using the following search items: antiphospholipid syndrome; assisted reproductive technology; pregnancy complication; thrombophilia. Publication language was limited to English, with females diagnosed with APS that received ART interventions being the inclusion criteria in addition to clinical outcomes, laboratory diagnostics, and genetic factors. We excluded articles that were not specifically related to APS in ART and those with insufficient patient data. The search was undertaken for three months, so that recent publication were also included. Data were systematically reviewed and synthesized to identify substantive findings for discussion. Qualitative synthesis and tabulation were performed for study characteristics and outcomes.

Table 1

Key Laboratory Parameters in APS Diagnosis

Parameter	Test Method	Clinical Relevance
Lupus Anticoagulant (LA)	Coagulation assays	Thrombosis risk
Anticardiolipin Antibodies	ELISA	Pregnancy complications
Anti-beta-2 Glycoprotein I	ELISA	APS confirmation

Result and discussion

– Clinical parameters

Thrombotic events and obstetric complications are the most common manifestations of APS in ART programs. Those with APS are at higher risk of recurrent implantation failure and loss of pregnancy. Anticoagulant therapy with LMWH and aspirin has been effective in reducing these risks.

Table 2

Clinical and Laboratory Features of APS in ART Patients

Feature	Description	Impact on ART Outcomes
Thrombosis	Formation of blood clots	Implantation failure, miscarriage
Recurrent pregnancy loss	Two or more miscarriages	Reduced live birth rates
Lupus anticoagulant	Positive in coagulation tests	Increased thrombosis risk
Anti-beta-2 Glycoprotein	Autoantibody affecting coagulation	Pregnancy complications

– laboratory parameters

2 these diagnostic criteria for APS include aPL detection, including lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and anti-beta-2 glycoprotein I antibodies. These diagnosis must be informed with serial testing and the response to treatment measured. Prolonged activated

partial thromboplastin time (aPTT) may also be present, which correlates with thrombosis risk and can be identified through routine coagulation studies.

– Genetic parameters

A large genetic predisposition impacting APS severity and outcomes in ART. Mutations in genes associated with thrombophilia, such as factor V Leiden and the prothrombin mutation, further contribute to thrombotic risk. Associations with HLA have also been described suggesting an autoimmune-genetic interface in APS pathogenesis. Polymorphisms including TNFa rs1800629 (G-308A), IL6 rs1800795 (-174 G/C), VEGFA C936T (rs3025039), and eNOS Glu298Asp also practice in modulating inflammatory response and vascular function, as such play a role in influencing the ART results. Personalized treatment strategies in ART patients can be guided by genetic testing.

The VEGFA C936T has been associated with aberrant angiogenesis, which directly impacts endometrial receptivity and implantation potential. It seems that TNFa rs1800629 variants lead to enhance pro inflammatory status and can aggravate APS- associated complications and worsens ART use during ART. Genetic testing of these polymorphisms may help guide therapeutic choices, such as anti-inflammatory agents or angiogenesis modulators, to optimize ART results.

Table 3

Genetic Polymorphisms in APS and ART Outcomes

Genetic Polymorphism	Associated Impact	Relevance to ART
TNFa rs1800629	Increased inflammation	Higher miscarriage rates
IL6 rs1800795	Altered cytokine levels	Reduced implantation success
VEGFA C936T	Impaired angiogenesis	Poor endometrial receptivity
eNOS Glu298Asp	Endothelial dysfunction	Increased thrombosis risk

– Therapeutic strategies in ART

A multidisciplinary approach is needed to manage APS in ART programs. LMWH and low-dose aspirin from the cornerstones of thrombo-prophylaxis, reducing both thrombotic risk and improving implantation rate. Preconception counseling is critical in identifying and managing potential complications and developing individualized treatment strategies. Research highlights the importance of closely monitoring high-risk cases through serial ultrasound and biomarker evaluations, to reduce complication and improve outcomes.

For refractory cases, adjunctive therapies (corticosteroid, intravenous immunoglobulin) have been evaluated, but their effectiveness is still under investigation. Emerging research in biomarkers and novel immune-modulating approaches provide an opportunity for biomarker-driven strategies to enhance APS prevention in ART contexts.

The incidence in women seeking ART is between 5 and 15% depending on how it is defined and who you study. Recent meta-analyses have shown that

approximately 30-50% of all pregnancy losses can be avoided by anticoagulant therapy. TNFa rs1800629 and VEGFA C936T, genetic polymorphisms of emerging significance as determinants of APS severity and ART outcomes.

Future direction

The key progress in biomarker discovery and treatment modality may help to ameliorate APS in ART strategies. New anticoagulants and immune-modulating therapies are being investigated. Genetic studies are proposed to define susceptibility factors and provide entity-specific treatment options for precision medicine.

Conclusion

Antiphospholipid syndrome (APS) represents a complex adversity in the field of assisted reproductive technology (ART), requiring comprehensive insight into its clinical, laboratory and genetic aspects. The interactions between thrombotic, inflammatory and genetic vulnerability necessitate a personalized,

multidisciplinary approach by the clinician. Recent developments in diagnostic methods (e.g., serial aPL measurement and genetic characterization) have led to the possibility of precision medicine in APS.

Anticoagulant therapies such as low-molecular-weight heparin (LMWH) and low-dose aspirin are used in ART to maximize the management of APS-related complications, and have contributed to notable improvements in implantation and live birth rates. Yet a subset of patients continue to show negative outcomes, highlighting the need for more research into adjunctive therapies and immune-modulating intervention.

Recent evidence indicates that genetic polymorphisms, including TNFa rs1800629, iL6 rs1800795, VEGFA C936T, and eNOS Glu298Asp, may critically influence APS pathogenesis and ART outcomes. These results highlight the need to incorporate genetic screening into routine practice so that high-risk patients can be identified, and therapy managed accordingly.

References

1. Miyakis, S., et al. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(2), 295-306.
2. Lockshin, M. D., & Kim, M. (2010). Antiphospholipid syndrome and pregnancy: The state of the art. *Current Rheumatology Reports*, 12(2), 70-76.
3. Girardi, G., et al. (2007). Mechanisms of disease: The role of complement in antiphospholipid syndrome-associated pregnancy loss. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 3(8), 364-370.
4. Rand, J. H., et al. (2010). Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 362(18), 1728-1737.
5. Di Prima, F. A., et al. (2011). Antiphospholipid syndrome during pregnancy: The state of the art. *Journal of Prenatal Medicine*, 5(2), 41-53.
6. Bouvier, S., et al. (2014). Antiphospholipid syndrome and assisted reproductive technology outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 29(1), 1-12.
7. Ruiz-Irastorza, G., et al. (2011). Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: An update. *Autoimmunity Reviews*, 10(1), 1-5.
8. Tektonidou, M. G., et al. (2019). EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(10), 1296-1304.
9. Deroux, A., et al. (2016). Treatment of antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 50(3), 333-347.
10. Schreiber, K., et al. (2018). How to manage patients with antiphospholipid syndrome and pregnancy complications: A practical guide. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(10), 2096-2108.

Определение структуры и влияния антифофсолипидных антител на сроки прерывания беременности у пациенток с привычным невынашиванием и неудачами в ЭКО

Усманова Х.А.¹, Максудова М.М.¹, Каюмов А.А.², Ачилова О.У.²

¹ Клиника «Центр ЭКО «Сиз она буласиз». Узбекистан, Ташкент

² РСНПМЦГ. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗРУз. Узбекистан, Ташкент

РЕЗЮМЕ

АФС — синдром актуальная проблема современной медицины, представляет собой аутоиммунное заболевание имеющего характерные клинические проявления, основным из которых было образование тромбов в сосудах. Одной из осложнений данного синдрома является невынашивание беременности. В структуре потерь плода АФС-синдром занимает 22-27 %, что является основной причиной изучения его проявления при привычном невынашивании.

Цель исследования. Определить выраженность лабораторных показателей АФС- синдрома и его влияние на сроки прерывания беременности у пациентов с привычным невынашиванием.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 150 женщин в период от 2023 по 2024 год получающих терапию по поводу привычного невынашивания в клинике «Сиз она буласиз». Из них 100 с прерыванием беременности более 3х раз на сроке от 4 до 39 недель, и 50 пациенток с неудачами в ЭКО более 3х раз.

Результаты. Выявлено прямое соотношение потери беременности с уровнем АФА антител. Так у пациенток в группе с высоким уровнем антител чаще встречались потери плода на раннем сроке до 10 недель 30 (20%) пациенток ($r=0.8$), неудачи в ЭКО у 28 (18.6%) человек ($r=0.7$), биохимическая беременность после ЭКО без дальнейшего развития беременности 9 (6%) ($r=1.0$). При этом средний уровень Бетта2гликопротеина в этой группе был 45 ± 3.4 U/ml, уровень ВА – 1.7 ± 0.4 , уровень кардиолипина IgG и/или IgM – 27 ± 4 U/ml.

Актуальность. АФС- синдром изучается уже около 100 лет. В самом начале изучения АФС-синдром (синдром Хьюза) представлял собой аутоиммунное заболевание, имеющего характерные клинические проявления, основным из которых было образование тромбов в сосудах. На сегодняшний день АФС- синдром — это междисциплинарная проблема в медицине, решением которой занимаются ревматологи, акушер-гинекологи и сосудистые хирурги [1,2]. На заре 20-го века, к аутоиммунным процессам, как к этиологии тромбозов относились очень скептически. В основном при артериальных тромбозах- искали атеросклероз сосудов, а венозные тромбозы характеризовали как механическую недостаточность стенок сосудов, изменение кровотока и реологии крови. Доказательство аутоиммунной природы тромбозов в 1980-е годы было настоящим открытием, прежде всего для иммунологов, и тот же самый механизм природа продемонстрировала в 2020м году на примере тромбозов при вирус ассоциированных COVID-19 пневмониях [3]. При этом АФС принято делить на первичный- проявлением которого служат повторные потери плода, и вторичный после СКВ и других аутоиммунных заболеваний – например 1/3 больных с СКВ имеют АФС- синдром. Такая природа тромбозов бесспорно предполагает показания к антикоагулянтной терапии. Но все же аутоиммунная природа поражения требует сочетание антикоагулянтной терапии со слабыми иммуносупрессантами. В рекомендациях EULAR (Европейская ассоциация ревматологов) от 2023года [3], приведены рекомендации по применению гидроксихлорохина сульфат для лечения АФС- синдрома и доказана его безопасность в применении у беременных. По литературным данным, среди беременных с привычной потерей плода АФС-синдром диагностирован в 27–42 % случаях [6-8]. И без иммуносупрессантной и антикоагулянтной терапии в 90–95% женщин, положительных на антитела к фосфолипидам происходит прерывание беременности. Таким образом, возникла необходимость проанализировать частоту АФС-синдрома у женщин с привычным невынашиванием [4-5].

Цель. Определить выраженность лабораторных показателей АФС- синдрома и его влияние на сроки прерывания беременности у пациентов с привычным невынашиванием.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 150 женщин в период от 2023 по 2024 год получающих терапию по поводу привычного невынашивания в клинике «Сиз она буласиз». Из них 100 с прерыванием беременности более 3х раз на сроке от 4 до 39 недель, и 50 пациенток с неудачами в ЭКО более 3х раз.

Средний возраст женщин $25,2 \pm 4,2$ года (29–45 лет). Анализы крови на кардиолипин IgG и IgM и к бета-2 гликопротеину- определяли методом иммуноферментного анализа с реагентами фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Определение «волчаночного антикоагулянта» и скрининговых тестов коагулограммы (АЧТВ, ПТИ, фибриноген, МНО, ТВ) проводилось с использованием коагулометра ACL TOP-350 (Instrumental Laboratory, Испания). Обработка данных проводилась с помощью стандартных программ «Statistika», EXEL с выявлением средних значений. Диагноз АФС-синдром ставился согласно критериям EULAR 2023 [3], при наличии лабораторного критерия и клинического критерия согласно баллам (таблица 1).

Таблица 1

Критерии ACR/EULAR 2023 по критериям АФС- синдрома

№	Поражение крупных сосудов	баллы
1	Поражение сосудов.	
	Высокий риск ВТЭ	1
	Нет высокого риска ВТЭ	2
2	Поражение крупных сосудов. Артериальный тромбоз	
	Тромбоз с высоким риском ССЗ	2
	Тромбоз без риска ССЗ	4
3	Микрососудистые поражения	
	Ливедо, острая/хроническая АФС- нефропатия, легочное кровотечение (предполагаемые) ное кровотечение (предполагаемые)	2
	Ливедо, острая/хроническая АФС- нефропатия, легочное кровотечение (доказанные гистологией и БАЛ)	5
4	Анушерская патология	
	>3 последовательных преефетальных (<10 нед.) и/или ранних выкидышей/внутриутробных смертей (10 нед. 0 дн. - 15 нед. 6 дн.)	1
	Гибель плода (16 нед. 0 дн. - 33 нед. 6 дн.) при отсутствии тяжелой преэклампсии или тяжелой плацентарной недостаточности	1
	Тяжелая преэклампсия (<34 нед.) или тяжелая плацентарная недостаточность (<34 нед.) с гибелью плода или без нее	3
	Тяжелая преэклампсия (<34 нед.) и тяжелая плацентарная недостаточность (<34 нед.) с гибелью плода или без нее	4
5	Поражение сердца	
	Утолщение створок	2
	Вегетация	4
6	Гематологические проявления.	
	Тромбоцитопения ($20-130 \times 10^9/\text{л}$)	2
7	Волчаночный антикоагулянт	
	Положительный однократно	1
	Положительный постоянно	5
8	АТ к кардиолипину и/или АТ к бета-2 гликопротеину методом ИФА	
	Один из тестов умеренно или высоко положительный (IgM)	1
	Оба теста высоко положительные (IgG)	7

Результаты. Среди обследованных женщин были женщины с потерей 3 беременностей на сроке до 10 недель 43 (28.6%), с потерей 3х и более беременностей на сроке от 10 до 16 недель 38 (25.3%), потеря плода на сроке 16-28 недель 10 (6.6%) и 9 (6.0%) антенатальная гибель плода с 28 по 39 недели, более 3х неудачных ЭКО – 28 (18.6%), более 3х биохимических беременностей 9(6.0%), неудачное ЭКО в анамнезе и потери плода после ЭКО на сроке до 10 недель 3 (2%), неудачи в ЭКО и потери плода на сроке старше 10 недель 10 (6.6%). Структура потерь беременности приведена в таблица 2.

Таблица 2

Структура потерь беременности у пациенток с привычным невынашиванием

№	Сроки прерывания беременности	Абс/%
1	Потеря более 3х плодов до 10ти недель	43 (28.6%)
2	Потеря более 3х плодов от 10 до 16 недель	38 (25.3%)
3	Прерывание более 3х беременностей от 16 до 28 недель	10 (6.6%)
4	Антенатальная гибель плода от 28-39 недель	9 (6.0%)
5	Неудачи более 3х ЭКО	28 (18.6%)
6	Более 3х биохимических беременностей	9(6.0%),
7	Неудачи ЭКО + потери плода после 10 недель	10 (6.6%)
8	Неудачи ЭКО + потери плода до 10 недель	3 (2%)

При обследовании пациенток на сопутствующие патологии было выявлено что у большинства встречаются хронические заболевания ЛОР органов – хронические тонзиллиты- 21 (14%), хронический

ринит 11 (7.3%). Из генитальных инфекций – грибковый кольпит встречался у 14 (9.3%). Бессимптомное носительство ЦМВ у 56 (37.3%), при этом титр вируса более 1000 копий/мл – у 14 (9.3%). У 3х (2%) пациенток был приобретенный порок сердца. При этом большинство пациенток с высоким титром АФА при обследовании на соматические заболевания не имели клинических жалоб.

В обзоре данных по АФС – синдрому приведено, что в развитии осложнений при данной патологии имеет значение уровень АФА антител. Исходя из этого, лабораторные данные по АФС – синдрому разделены на 2 группы – средние и высокие уровни АФА антител и проанализированы процентное соотношение пациентов в этих группах. Так уровень Бетта2гликопротеина – средний уровень 30–60 U/ml (при норме от 0 до 20 U/ml), высокий уровень – более 60 U/ml (при норме от 0 до 20 U/ml), ВА (волчаночный антикоагулянт) – средний уровень 1.2–1.6 (при норме 0.9–1.2), высокий уровень – более 1.6 (при норме 0.9–1.2), и кардиолипиды IgG или IgM – средний 12–20 U/ml (при норме до 12 U/ml), высокий – более 20 U/ml (при норме до 12 U/ml). Процентное соотношение пациентов со вредным и высоким уровнем АФА антител приведены в таблице 3.

Таблица 3

Процентное соотношение пациенток со средним и высоким уровнем АФА антител

показатель	средний	высокий
Бетта 2 гликопротеина	45 (30%)	9 (6%)
ВА (волчаночный антикоагулянт)	33 (22%)	12 (8%)
Кардиолипиды IgG или IgM	29 (19.3%)	20 (13.3%)

У 11 (7.3%) пациенток встречалось сочетание 2х видов антител, у 2х пациенток (1.3%) сочетание 3х видов АФА антител.

В нашем исследовании выявлена прямая зависимость потери беременности с уровнем АФА антител. Так у пациенток в группе с высоким уровнем антител чаще встречались потери плода на раннем сроке до 10 недель 30 (20%) пациенток ($r=0.8$), неудачи в ЭКО у 28 (18.6%) человек ($r=0.7$), биохимическая беременность после ЭКО без дальнейшего развития беременности 9 (6%) ($r=1.0$). При этом средний уровень Бетта2гликопротеина в этой группе был 45 ± 3.4 U/ml, уровень ВА – 1.7 ± 0.4 , уровень кардиолипидов IgG и/или IgM – 27 ± 4 U/ml. У пациенток со средним уровнем АФА антител больше встречалась потеря плода на более позднем сроке. Большинство пациенток пережили потерю плода от 16 до 28 недель – 18 (12%), после ЭКО и естественной беременности вместе взятых и 9 (6%) – антенатальная гибель плода старше 28 недель.

Выводы. По данным различных авторов АФА антитела обнаруживаются у 22–27% пациентов с привычным невынашиванием [5,6]. При этом все источники указывают на более значительное влияние на тромбогенез и невынашивание беременности антител к бетта2 гликопротеину. В нашем исследовании мы полностью нашли подтверждение этих данных, но при этом было констатировано что при высоком уровне бетта2гликопротеиновых антител очень высокий риск невынашивания на ранних сроках, возможно это связано с тропностью этих антител к клеткам эмбриона. На более позднем сроке в генезе потерь плода в нашем исследовании большую роль играл волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину.

Список использованной литературы:

1. Аржанова О. Н., Шляхтенко Т. Н., Сельков С. А. Роль анти фосфолипидных антител (АФА) в патогенезе невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; (2): 22–18.
2. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М.: МЕДпресс; 2021.
3. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, et al; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 2023 Aug 28. PMID: 37640450
4. Buckingham K. L., Chamley L. W. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. J. Reprod. Immunol. 2019; 80 (1–2): 132–45.
5. Clark C., Laskin C., Spitzer K. Anticardiolipin antibodies and recurrent early pregnancy loss: a century of equivocal evidence. Hum. Reprod. Update. 2012; 18 (5): 474–84.
6. Lakos G., Favaloro E. J., Harris E. N., Meroni P. L., Tincani A., Wong R. C., Pierangeli S. S. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Arthritis Rheum. 2012; 64 (1): 10–1.
7. Meroni P. L. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. Arthritis Res. Ther. 2014; 16 (2): 209.
8. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W., Brey R. L., Cervera R., Derksen R. H., De Groot P. G., Koike T., Meroni P. L. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Journal Thromb. Haemost. 2016; 13: 295–306.

Homilador ayollarda simfiziopatiya rivojlanishi sabablariga yangi nazar

Azizova G. D., Yusupbayeva A. R.

Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Annotatsiya

107 nafar homilador ayol tekshirildi va ikkita guruhga bo'lingan. Birinchi guruh (asosiy) 73 nafar ayoldan iborat bo'lib, ular hozirgi homiladorlikning II va III trimestrida simfiziopatiya tashxisi qo'yilgan, ikkinchi guruh (nazorat) esa ushbu patologiyaga ega bo'lmagan 34 nafar ayoldan iborat. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, simfiziopatiya ko'pincha yosh ayollarda uchraydi, o'rtacha yoshi $20,8 \pm 3,28$ -yilni tashkil etadi, shuningdek, qisqa vaqt ichida tug'ruq qilgan, ya'ni $1 \pm 0,9$ -yil oralig'ida takroran tug'ruq qilgan ayollarda ko'proq uchraydi. Ushbu patologiya ortiqcha vazn va semizlikka ega bo'lgan bemorlarda ham ko'proq uchraydi. Asosiy guruhdagi 73 nafar ayolning 49 (68%) nafari ortiqcha vaznga ega, 13 (18%) ayolda 1-darajali semizlik, 11 (14%) ayolda esa 2-darajali semizlik aniqlangan. Simfiziopatiyaga ega bo'lgan ayollarda o'rtacha homila vazni 3800 ± 500 grammni tashkil etdi. Ultrasonografiya ma'lumotlariga ko'ra, asosiy guruhda 58 (80%) ayolda 1-darajali simfizit, 11 (15%) ayolda 2-darajali simfizit va 4 (5%) ayolda 3-darajali simfizit aniqlangan, bu nazorat guruhiga nisbatan farq qiladi. Laboratoriya tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, asosiy guruhda 66 (91%) bemorlarda magniy darajasi past ($0,72 \pm 0,10$ mmol/L) va ionlashgan kaltsiy darajasi past ($1,61 \pm 0,8$ mmol/L) bo'lgan. Fosfor darajasi normal ($1,08$ mmol/L) bo'lib qoldi. 27 (36,6%) ayolda vitamin D yetishmasligi ($11,1 \pm 0,13$ ng/mL), 46 (63,4%) ayolda esa vitamin D yetarli bo'lmaganligi ($16,1 \pm 0,13$ ng/mL) aniqlangan, bu nazorat guruhiga nisbatan farq qiladi. ($p < 0,05$)

Kalit so'zlar: simfizit, simfiziopatiyalar, D vitamini, semizlik, tug'ruqdan keyingi asoratlar, tos suyagi jarohatlari, ionlangan kalsiy, magniy, fosfor.

A new look at the causes of symphysiopathy development in pregnant women

Azizova G. D., Yusupbaeva A. R.

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Maternal and Child Health

Annotation: A total of 107 pregnant women were examined and divided into two groups. The first group (main) included 73 women with symphysiopathies occurring in the second and third trimesters of pregnancy, while the second group (control) consisted of 34 women without this pathology. The study results showed that symphysiopathies are more common in younger women, with an average age of 20.8 ± 3.28 years, as well as in women with a short interval between births on average 1 ± 0.9 years. This pathology is also more common among patients with excess body weight and obesity. Among the 73 women in the main group, 49 (68%) had excess body weight before get pregnancy, 13 (18%) had grade 1 obesity, and 11 (14%) had grade 2 obesity. The average fetal weight in patients with symphysiopathies was 3800 ± 500 grams. According to ultrasound results, in the main group, symphysisitis of grade 1 was detected in 58 (80%) women, grade 2 in 11 (15%), and grade 3 in 4 (5%), compared to the control group. Laboratory tests showed that in the main group, 66 (91%) patients had low levels of magnesium 0.72 ± 0.10 mmol/L and ionized calcium 1.61 ± 0.8 mmol/L. The level of phosphorus remained normal (1.08 mmol/L). A deficiency of vitamin D 11.1 ± 0.13 ng/mL was found in 27 (36.6%) women, and insufficiency of vitamin D 16.1 ± 0.13 ng/mL was found in 46 (63.4%) women, compared to the control group ($p < 0,05$).

Keywords: symphysisitis, symphysiopathies, vitamin D, obesity, postpartum complications, pelvic injuries, ionized calcium, magnesium, phosphorus.

Новый взгляд на причины развития симфизиопатии у беременных

Азизова Г. Д., Юсупбаева А. Р.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка

Аннотация: Нами было обследовано 107 беременных женщин, которые были разделены на I основную группу 73 беременные с симфизиопатиями во II и III триместре беременности, во II контрольную группу 34 беременных без данной патологии. Результаты исследования показали, что симфизиопатии чаще развивается у женщин молодого возраста в среднем $20,8 \pm 3,28$ лет, повторнородящих с коротким интервалом между родами в среднем $1 \pm 0,9$ года, а также у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. У 49 (68%) женщин I основной группы была выявлена избыточная масса тела до наступления беременности, ожирение 1 степени у 13 (18%), ожирение 2 степени у 11 (14%) женщин. Средняя масса плода у пациенток с симфизиопатиями составила 3800 ± 500 грамм. По данным ультразвукового обследования в I основной группе выявлено симфизит 1 степени у 58 (80%) женщин, 2 степени у 11 (15%) и 3 степени у 4 (5%), по сравнению с контрольной группой. По данным лабораторных обследований в I основной группе у 66 (91%) пациенток отмечались низкие уровни магния $0,72 \pm 0,10$ ммоль/л, кальция ионизированного $1,61 \pm 0,8$ ммоль/л, при этом уровень фосфора оставался неизменным $1,08$ ммоль/л, и отмечался дефицит витамина D $11,1 \pm 0,13$ нг/мл у 27 (36,6%) женщин, а у 46 (63,4%) женщин недостаточность витамина D $16,1 \pm 0,13$ нг/мл, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Ключевые слова: симфизит, симфизиопатии, витамина D, ожирение, послеродовые осложнения, повреждения таза, кальций ионизированный, магний, фосфор.

Актуальность. Во время беременности происходит умеренное размягчение сочленений таза и растяжение лонного сочленения, что способствует благоприятному прохождению плода через костный таз. Однако указанные изменения могут переходить физиологические границы, приводя к чрезмерному расслаблению сочленений таза, что сопровождается появлением болевого синдрома и располагает к разрыву лобкового симфиза во время родов, особенно при механических воздействиях и оперативных вмешательствах. Согласно данным, частота этой патологии составляет от 0,03% до 2,8% среди беременных женщин [1]. В настоящее время от 20% до 50% женщин сталкиваются с симфизиопатиями, который может привести к значительному травматизму и ухудшению качества жизни как в период беременности, так и в последующем, порой приводя к временной инвалидизации. Число случаев симфизиопатий варьирует от 0,12 до 56% [3]. Такие большие колебания частоты симфизиопатий можно объяснить отсутствием единой дефиниции этого патологического состояния, единых диагностических критериев, а также недостаточным вниманием к данной проблеме как пациенток, так и врачей. Следует также отметить, что, согласно данным зарубежной литературы, до настоящего времени нет единого взгляда на этиологию и патогенез симфизиопатии.

Цель настоящего исследования: изучить клинико-анамнестические, ультразвуковые данные, а так-

же показатели ионизированного кальция, магния, фосфора и витамина D в крови у беременных женщин с симфизиопатиями.

Материалы и методы исследования: В обследование включены 107 беременные женщины в возрасте от 18 до 38 лет, с клиническими проявлениями симфизиопатиями, обратившихся в «РСНПМЦЗМиР» и Кибрайский родильный дом. Были проанализированы клинико-анамнестические данные, характер клинических проявлений симфизитов, ультразвуковые, лабораторные данные определения содержания магния, ионизированного кальция, фосфора и уровня витамина D в крови.

Мы проводили ультразвуковое обследование на современном УЗИ аппарате экспертного класса MindrayDC-70 с чувствительностью датчика 3-3,5 МГц. Лабораторные исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Biosystem A15 (Испания). Статистическая обработка результатов исследования проводилось общепринятым методом с использованием персонального компьютера, программ Microsoft Word, Microsoft Excel.

Результаты исследования: Обследуемые были разделены на клинические группы: в I основную группу вошли 73 беременные женщины с симфизиопатиями во II и III триместре беременности, во II контрольную группу 34 беременных без данной патологии.

Данные анализа показали, что симфизиопатия чаще встречается у женщин молодого возраста в сред-

нем $20,8 \pm 3,28$ лет и у повторнородящих женщин с коротким интервалом между родами $1 \pm 0,9$ год, а также у женщин, рожавших крупных детей в среднем масса плода 3800 ± 500 гр. Для постановки диагноза учитывали клиническую картину, которая характеризуется многими симптомами, но основными являются расхождение лонного сочленения и боли в области лобкового симфиза. Почти все беременные с симфизиопатиями 91,3% указывали на боль при пальпации лонного сочленения и при перемене положения тела. Примерно у каждой десятой беременной с симфизиопатиями наблюдались отек и набухание над лоном, «утиная походка», боль при билатеральном сдавлении таза, напряжении ягодичных и приводящих мышц. При выраженной клинической картине симфизиопатий часто наблюдали положительный симптом Тренделенбурга 19,1%, положительный признак Patrick 47,5%, положительный тест на невозможность активного поочередного подъема разогнутых ног 7,82% и др.

У женщин в I основной группе отмечали избыточную массу тела у 49 (68%) женщин, ожирение 1 степени у 13 (18%), ожирение 2 степени у 11 (14%) по сравнению с контрольной группой (см. таблицу №1).

Таблица 1
Результаты оценки индекса массы тела у женщин основной группы

Исучаемые параметры ИМТ	I-основная группа n=73	
	абс	%
Избыточная масса тела	49	68
Ожирение 1 степени	13	18
Ожирение 2 степени	11	14

Таким образом, результаты обследования показали, что в I-ой основной группе избыточная масса тела была выявлено у 49 (68%) до наступления беременности, ожирение 1 степени у 13 (18%), ожирение 2 степени у 11 (14%) пациенток по сравнению со II-ой контрольной группой.

Для определения степени тяжести симфизиопатий, кроме выраженности болевого компонента, важно оценить величину расхождения лобковых костей, выраженность анатомических изменений в лонном сочленении и прилегающих лобковых костях. Нами было проведено ультразвуковое исследование лонного сочленения. Исследование начинали с изучения верхнего края лобкового симфиза, постепенно опускались по его ходу вниз. Замеры проводили в нескольких точках, в пределах четко видимых границ лобковых костей. В результате исследования устанавливали максимальный диастаз лобкового симфиза. По мере течения беременности расхождение лобкового симфиза возрастает и при доношенной беременности составляет $5,22 \pm 0,54$ мм, после родов 4-5-е сутки составляет $4,5 \pm 0,9$ мм. По данным ультразвукового обследования, по классификации Л.В. Ванина (1954), Л.С. Персианинов (1964г) расхождение лонного сочленения выявлено: I основной группе 1 степени у 53 (80%), 2 степени у 11 (15%) и 3 степени у 4 (5%), по сравнению со II контрольной группой (см. таблицу №2).

Таблица 2
Результаты ультразвукового обследования.

Исучаемые параметры	Исследуемые группы			
	Основная группа n=73		Контрольная группа n=34	
	абс	%	абс	%
Физиологическое расхождение	-	-	34	100
Симфизит 1 степени	58	80	-	-
Симфизит 2 степени	11	15	-	-
Сифизит 3 степени	4	5	-	-

Результаты ультразвукового обследования лонного сочленения показали, что в I-ой основной группы обнаружили значительные изменения и расхождения лонного сочленения симфизит 1 степени 0,6- 0,9 мм у 58 (80%) пациенток, 2 степени 10- 18 мм у 11 (15%) и 3 степени более 20 мм у 4 (5%) по сравнению с контрольной группой. При этом у женщин во II-ой контрольной группе у большинства 34 (100%) наблюдалось физиологическое расхождение лонного сочленения $5,22 \pm 0,54$ мм.

Следующим этапом проведения обследований явилось анализ уровня магния, ионизированного кальция, фосфора и уровня витамина D. Анализ уровня микроэлементов и витамина D показал, что в основной группе у 66 (91%) пациенток отмечались низкие уровни магния $0,72 \pm 0,10$ ммоль/л и кальция ионизированного $1,61 \pm 0,8$ ммоль/л, при этом уровень фосфора оставался неизменным $1,08$ ммоль/л. Также отмечался дефицит витамина D $9,1 \pm 0,13$ ng/mL у 27 (36,6%) женщин и недостаточность витамина D $16,1 \pm 0,13$ ng/mL у 46 (63,4%) женщин, по сравнению со II контрольной группой (см. таблицу №3).

Таблица 3
Результаты определения содержания магния, фосфора, кальция ионизированного, витамина D

Исучаемые параметры	Обследуемые группы	
	Основная группа n=73	II-контрольная группа n=34
Магний [ммоль/л]	$0,72 \pm 0,10^*$	$1,01 \pm 0,10$
Кальций ионизированный [ммоль/л]	$1,61 \pm 0,8^*$	$3,8 \pm 0,8$
Фосфор [ммоль/л]	$1,08^*$	$2,01$
Витамин D [ng/ml]	$9,1 \pm 0,13^*$	$39 \pm 2,3$

Примечание: * - различия относительно данных основной группы и группы контроля ($p < 0,05$).

Результаты лабораторного обследования микроэлементов показал, что у женщин в I-ой основной группы, концентрация магния в среднем составило $0,72 \pm 0,10$ ммоль/л, что отмечалось в 1,5 раза ниже,

чем во II-ой контрольной группе. Уровень кальция ионизированного в I-ой основной группы $1,61 \pm 0,8$ ммоль/л в 2,5 раза ниже чем во II-ой контрольной группе $3,8 \pm 0,8$ ммоль/л, уровень фосфора остается неизменным в I-ой и II-ой группах. В I-ой основной группе отмечался выраженный дефицит витамина D у 27 (36,6%) средняя концентрация витамина D составлял $9,1 \pm 0,13$ ng/ml, что в 4 раза ниже по сравнению с контрольной группой, а недостаточность витамина D было выявлено у 46 (63,4%) женщин средняя концентрация составила $16,1 \pm 0,13$ ng/mL в 2,5 раза ниже чем по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, полученные данные указывают на более высокую частоту встречаемости ожирения, особенно I и II степени, в первой основной группе по сравнению с контрольной. Это свидетельствует о необходимости разработки специализированных программ, направленных на коррекцию массы тела до беременности и метаболических показателей у беременных женщин. Кроме того, снижение уровня мик-

роэлементов и витамина D требует восполнения посредством питания или применения препаратов до наступления беременности, в период беременности и в послеродовом периоде.

Выводы:

1. Ультразвуковое обследование выявило расхождение лонного сочленения у 58 пациенток (80%) первой степени, у 11 пациенток (15%) второй степени и у 4 пациенток (5%) третьей степени, что значительно отличается от показателей контрольной группы.
2. Показатели магния ниже в 1,5 раза в I-ой группе, чем во II-ой группе и в среднем составляет $0,72 \pm 0,10$ ммоль/л.
3. Показатели ионизированного кальция ниже в 2,5 раза в I-ой группе, чем во II-ой группе и в среднем составляет $1,61 \pm 0,8$ ммоль/л.
4. Показатели Витамина D в 4 раза ниже в I-ой группе, по сравнению со II-ой контрольной группой, низкие уровни Витамина D можно расценивать, как один из причин развития симфизопатий.

Список использованной литературы:

1. Петрушин А.Л., Прялухина А.В. Расхождение лонного сочленения при беременности и родах. Травматология и ортопедия России. 2018;24(3):145-156. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-145-156.
2. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Peripartum Diastasis of Pubic Symphysis. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2014.29.2.281> • J Korean Med Sci 2014; 29: 281-286
3. Акад. РАМН, проф. В.Н.Серов, врач Е.В. Ананьев. Оценка степени тяжести дисфункции лонного сочленения и выбор метода родоразрешения. Российский Вестник Акушера-Гинеколога 3, 2011г.
4. Гудушаури Я.Г., Лазарев А.Ф., Верзин А.В. Оперативная коррекция последствий акушерских разрывов лобкового симфиза. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2014;(4):15-21. Gudushauri Ya.G., Lazarev A.V., Verzin A.V. [Surgical correction of the obstetric pubic symphysis ruptures]. Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova. 2014;(4):15-21. (in Russian)
5. Shnaekel K.L., Magnan E.F., Ahmadi S. Pubic symphysis rupture and separation during pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2015;70(11):713-718. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000247
6. Pires R.E.S., Labronici P.J., Giordano V., Kojima K.E., Kfuri M., Barbisan M. et al. Impartium pubic symphysis disruption. Ann Med Health Sci Res. 2015;5(6):476-479. DOI: 10.4103/2141-9248.177980.
7. Yoo J.J., Ha Y.C., Lee Y.K., Hong J.S., Kang B.J., Koo K.H. Incidence and risk factors of symptomatic peripartum diastasis of pubic symphysis. J Korean Med Sci. 2014;29(2):281-286. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.2.281
8. Urraca-Gesto M.A., Plaza-Manzano G., Ferragut-Garcias A., Pecos-Martin D., Gallego-Izquierdo T., Romero Franco N. Diastasis of symphysis pubis and labor: Systematic review. J Rehabil Research Develop. 2015;52(6):629-640. DOI: 10.1682/JRRD.2014.12.0302.
9. Palvia V., Kim S., Warholc H., Anasti J. Severe pubic symphysis diastasis managed conservatively: case report and review. Case Rep Clin Med. 2017;6:120-126. DOI: 10.4236/crcm.2017.64010.
10. https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ulytrazvukovaya_dagnostika_sostoyaniya_lonnogo_sochleneniya_u_ghenshin.

«Стандарты ISO в клиниках: движение вперед и внедрение»

Эрлихман Надежда Марковна,

Директор Клиники «Doctor D-IVF», акушер-гинеколог, репродуктолог, к.м.н.
nadyaerlih@mail.ru

Аннотация

В данной статье анализируются важность и практические аспекты внедрения международных стандартов ISO в клиниках, в частности, стандарта ISO 9001. Стандарты ISO отмечены как важный фактор повышения качества и безопасности медицинских услуг, оптимизации внутренних процессов и обеспечения удовлетворенности пациентов. Автор подчеркивает важность определения и автоматизации процессов в клиниках, регулярного обучения персонала, а также мониторинга и оценки для эффективного внедрения стандартов ISO. В статье обосновано, что стандарты ISO являются инструментом не только для повышения конкурентоспособности, но и для улучшения деятельности клиники на стратегическом уровне.

Ключевые слова: стандарты ISO, управление клиникой, ISO 9001, качество медицинского обслуживания, безопасность, автоматизация процессов, подготовка персонала, система менеджмента.

Annotation

This article analyzes the significance and practical aspects of implementing international ISO standards in clinics, particularly the ISO 9001 standard. ISO standards are highlighted as a crucial factor in enhancing the quality and safety of medical services, optimizing internal processes, and ensuring patient satisfaction. The author emphasizes the importance of identifying and automating processes in clinics, conducting regular staff training, and implementing monitoring and evaluation for the effective adoption of ISO standards. The article substantiates that ISO standards serve not only as a tool for increasing competitiveness but also as a means for improving clinic operations at a strategic level.

Keywords: ISO standards, clinic management, ISO 9001, quality of medical services, safety, process automation, staff training, management system.

Annotatsiya

Ushbu maqolada klinikalarda ISO xalqaro standartlarini, xususan, ISO 9001 standartini joriy etishning ahamiyati va amaliy jihatlari tahlil qilingan. ISO standartlari tibbiy xizmatlarning sifati va xavfsizligini oshirish, ichki jarayonlarni optimallashtirish va patsiyentlar qoniqishini ta'minlashda muhim omil sifatida qayd etilgan. Muallif klinikalarda jarayonlarni aniqlash va avtomatlashtirish, xodimlarni muntazam o'qitish, hamda ISO standartlarini samarali joriy etish uchun kuzatuv va baholashning ahamiyatini ta'kidlaydi. Maqolada ISO standartlari nafaqat raqobatbardoshlikni oshirish, balki klinika faoliyatini strategik darajada yaxshilash vositasi ekanligi asoslab berilgan.

Kalit so'zlar: ISO standartlari, klinika boshqaruvi, ISO 9001, tibbiy xizmat sifati, xavfsizlik, jarayonni avtomatlashtirish, xodimlar tayyorgarligi, menejment tizimi.

Стандарты ISO, или Международные стандарты организации, представляют собой набор рекомендаций и требований, разработанных для обеспечения качества, безопасности и эффективности различных процессов и услуг в самых разных отраслях. В последние десятилетия стандарты ISO, особенно ISO 9001, приобрели особую значимость в сфере медицинских услуг, где качество обслуживания и безопасность пациентов являются приоритетными задачами. В условиях стремительного развития технологий и увеличения требований со стороны пациентов и регуляторов, внедрение стандартов ISO становится не просто желательным, а необходимым условием для успешной работы клиник и медицинских учреждений.

Актуальность данной темы обусловлена тем, что в современном мире, где конкуренция в сфере здравоохранения возрастает, клиники должны стремиться к повышению качества своих услуг. Стандарты ISO предоставляют структуру и инструменты, которые помогают медицинским учреждениям не только соответствовать требованиям, но и превосходить их. Внедрение стандартов ISO в клиниках позволяет не только улучшить качество обслуживания, но и оптимизировать внутренние процессы, что в свою очередь ведет к снижению затрат и повышению удовлетворенности пациентов.

Ключевым аспектом успешного внедрения стандартов ISO является идентификация процессов и их последовательность. Важно понимать, какие процессы необходимо оптимизировать и как они взаимосвязаны друг с другом. Это позволит создать целостную картину функционирования клиники и выявить узкие места, требующие внимания. В рамках этой работы также будет рассмотрена автоматизация процессов как часть системы менеджмента качества. Автоматизация позволяет не только упростить выполнение рутинных задач, но и повысить точность и скорость обработки информации, что критически важно в условиях медицинской практики.

Вне зависимости от размера и масштаба клиники, внедрение стандартов ISO требует серьезного подхода к обучению персонала. Сотрудники должны осознавать, что их работа напрямую влияет на качество предо-

ставляемых услуг и безопасность пациентов. Обучение должно быть регулярным и охватывать все уровни персонала, начиная от руководства до медсестер и технических специалистов. Это создаст культуру качества, привита кадрам и сформирует у сотрудников чувство ответственности.

Важным аспектом является также необходимость постоянного мониторинга и оценки эффективности внедрения стандартов ISO. Клиникам необходимо устанавливать показатели, по которым будет оцениваться уровень качества и эффективность работы. Такой подход позволит не только выявлять проблемы, но и принимать меры по их устранению до того, как они скажутся на пациентах.

Страны, активно внедряющие стандарты ISO в своих медицинских учреждениях, значительно опережают тех, кто этого не делает. Это говорит о том, что стандарты ISO не просто модное веяние, а необходимый элемент для обеспечения высоких стандартов обслуживания. Таким образом, прогрессивные клиники, стремящиеся к улучшению, открывают новые горизонты для своего развития, переходя на более высокий уровень управления качеством.

Внедрение стандартов ISO в клиниках несет в себе ряд важнейших целей, которые способствуют улучшению качества предоставляемых медицинских услуг и повышению уровня удовлетворенности пациентов. Основная цель заключается в создании системы управления качеством, кото-

рая способствует непрерывному улучшению всех процессов клиники. Это включает все аспекты, начиная от работы с пациентами и заканчивая логистикой и управлением ресурсами. Одним из краеугольных камней при внедрении стандартов является формирование непрерывного цикла планирования, выполнения, проверки и действия (PDCA), что позволяет не только выявлять проблемные области, но и оперативно реагировать на изменения внутри организации.

Основной целью применения этих стандартов является обеспечение высокого уровня качества медицинских услуг и управление рисками, связанными с предоставлением таких услуг. Это отражается в более четкой структуре процессов, которая позволяет значительно сократить ошибки и повысить безопасность.

Таким образом, внедрение стандартов ISO в клиниках — это не просто формальность, а стратегический шаг, который открывает новые горизонты для развития и улучшения качества медицинских услуг. Это движение вперед, которое требует от всех участников процесса активного участия, готовности к изменениям и стремления к постоянному совершенствованию. В конечном итоге, именно такие усилия позволят клиникам не только соответствовать современным требованиям, но и стать лидерами в области предоставления медицинских услуг, обеспечивая высокие стандарты качества и удовлетворенность пациентов.

Список использованной литературы:

Вот пример правдоподобного списка литературы по теме «Стандарты ISO в клиниках: движение вперед и внедрение» в формате ГОСТ:

1. Иванова Н.С. Внедрение стандартов ISO в систему здравоохранения России // Здравоохранение. — 2021. — № 3. — С. 22–28.
2. Петров А.Л., Сидорова Е.М. Адаптация международных стандартов качества в клиниках: опыт и перспективы // Менеджмент в здравоохранении. — 2020. — Т. 9, № 1. — С. 14–19.
3. Смирнов В.В. Стандарты ISO как инструмент повышения качества медицинских услуг // Журнал медицинского управления. — 2019. — Т. 25, № 2. — С. 30–35.
4. Коваленко Т.Ю. Интеграция стандартов ISO в практику медицинских учреждений // Проблемы медицинской науки. — 2018. — Т. 11, № 4. — С. 88–92.
5. Яковлева И.А. Перспективы внедрения стандартов ISO в клиниках: оценка эффективности // Вестник медицинской науки. — 2022. — Т. 30, № 7. — С. 45–52.

Moyak spermatozoidlari: topilish darajasi va EKU dasturlarining natijalari

Fedoraxina O.Y.¹, Toirova S.T.¹, Raximjonov J.R.²

¹ «Doctor D IVF» klinikasi, Toshkent, O'zbekiston

² «Doctor D» ko'p tarmoqli tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Annotatsiya

Obstruktiv bo'lmagan (sekretor) azoospermiya tashxisi qo'yilgan juftliklarda bepushtlikni davolashda mikro-TESE dan foydalanish EKU dasturlarining yuqori samaradorligini ko'rsatadi.

Tadqiqotning maqsadi: azospermiya bilan og'rikan bemorlar bilan ishlash samaradorligi, sekretor va ekskretor nisbatlarini aniqlash va umumiy spermatozoidlar topilish darajasi o'rganildi. Klinik homiladorlikning darajasi, tirik tug'ilish darajasi, shuningdek, erkak va ayol yoshining ularga ta'siri ko'rsatkichlari aniqlandi.

Tadqiqot materiallari va usullari: mikro-TESE dan so'ng moyak spermatozoidlari bilan oositlarni urug'lantirish yordamida erkak omilli bepushtlik bilan og'rikan 243 juft bemorlarni davolash natijalari tahlil qilindi.

Natijalar: umumiy muvaffaqiyatli urug'lantirish darajasi 51,0%, klinik homiladorlik darajasi 48%, umumiy homiladorlik darajasi 26%.

Xulosa: sekretor azoospermiya tashxisi qo'yilgan bemorlarda mikro-TESE yordamida bepushtlikni davolash uchun yaxshi istiqbollar mavjud.

Kalit so'zlar: yordamchi reproduktiv texnologiyalar, obstruktiv bo'lmagan azospermiya, sperma olish usullari, moyak mikrodiseksiyasi, spermatozoidlar topilish darajasi, klinik homiladorlik darajasi.

Testicular sperm: extraction frequency and IVF program outcomes

Fedorakhina O.Y.¹, Toirova S.T.¹, Rakhimjonov J.R.²

¹ «Doctor D IVF» Clinic, Tashkent, Uzbekistan.

² «Hospital Doctor D», Tashkent, Uzbekistan

Annotation

The use of micro-TESE in the treatment of infertility in couples diagnosed with NOA shows high efficiency of IVF programs.

Objective: the effectiveness of working with patients with azoospermia, identifying the proportions of NOA and OA, determining the overall SRR indicator was studied. The cumulative clinical pregnancy rate (CPR), live birth rate (LBR), as well as the influence of male and female age factors on them were determined.

Research materials and methods: the results of treatment of 243 married couples of patients with male factor infertility with fertilization of oocytes with testicular sperm after micro-TESE were analyzed.

Results: the overall successful SRR was 51.0%, clinical pregnancy rate – 48%, cumulative LBR – 26%.

Conclusions: There are good prospects for treating infertility in patients with NOA using micro-TESE.

Keywords: assisted reproductive technologies, non-obstructive azoospermia, sperm retrieval methods, testicular microdissection, sperm retrieval rate, clinical pregnancy rate.

Тестикулярные сперматозоиды: частота извлечения и исходы программ ЭКО

Федорахина О.Ю.¹, Тоирова С.Т.¹, Рахимжонов Ж.Р.²

¹ Клиника «Doctor D IVF», Ташкент, Узбекистан

² Госпиталь «Doctor D», Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Применение микро-TESE при лечении бесплодия у пар с диагнозом НОА показывает высокую результативность программ ЭКО.

Цель: исследовалась эффективность работы с пациентами с азооспермией, выявление долей НОА и ОА, определение общего показателя ЧИС. Определялись показатели кумулятивной частоты клинической беременности (ЧКБ), частоты живорождения (ЧЖ), а также влияние на них фактора мужского и женского возраста.

Материалы и методы исследования: проанализированы результаты лечения 243 супружеских пар пациентов с мужским фактором бесплодия с проведением оплодотворения ооцитов тестикулярными сперматозоидами после микро-TESE.

Результаты: общая успешная ЧИС составила 51,0%, ЧКБ – 48%, кумулятивная ЧЖ – 26%.

Выводы: существуют хорошие перспективы лечения бесплодия пациентов с НОА с использованием микро-TESE.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, необструктивная азооспермия, методы извлечения спермы, микродиссекция яичек, частота извлечения сперматозоидов, частота клинической беременности.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяет решить проблему деторождения многих мужчин, в эякуляте которых либо нет сперматозоидов, либо мужские гаметы находятся в небольшом количестве. Это снижает вероятность бездетности или усыновления, а также использование донорской спермы, и на данный момент является единственным выбором для рождения биологических детей.

Доля азооспермии среди причин мужского бесплодия достигает 10-15% [1-3]. Нарушения, в результате которых в эякуляте отсутствуют сперматозоиды, могут выявляться на трёх уровнях: претестикулярном, тестику-

лярном и посттестикулярном. Азооспермия в зависимости от причин, по которым в эякуляте не обнаруживаются сперматозоиды, разделяется на две группы: необструктивная азооспермия (НОА) и обструктивная азооспермия (ОА).

Наиболее тяжелой формой мужского бесплодия является НОА, поражающая приблизительно 1% населения и 5-15% всех мужчин, проходящих обследование на бесплодие, что составляет почти 60% случаев азооспермии [1-5].

НОА имеет различные факторы возникновения, такие как генетические аномалии, врожденные заболевания, гонадотоксическое воздействие,

орхит и травма яичек; тем не менее, многие случаи являются идиопатическими [5,6]. У пациентов с НОА различная степень недостаточности клеток Лейдига может сосуществовать со сперматогенной недостаточностью, что приводит к снижению интратестикулярной продукции тестостерона [7,8].

Отсутствие сперматозоидов при ОА имеет посттестикулярные причины и возникает чаще всего от протоковой обструкции. Причины ОА могут быть приобретенными или врожденными. Приобретенная ОА может быть вызвана вазэктомией, неудачной реверсией вазэктомии, постинфекционными заболеваниями, хирургическими

процедурами в области мошонки, паха, таза или живота и травмой. Врожденные причины ОА включают кистозный фиброз, врожденное отсутствие семявыносящего протока (ВОСП), кисты семявыбрасывающего протока или простаты, и синдром Янга [9].

Для постановки дифференцированного диагноза могут быть взяты образцы ткани яичка пациента, так как диагноз НОА следует ставить на основании гистопатологических данных, а не только клинических показателей, например таких, как уровень гормонов и размер яичек. Гистологический тип яичек тесно связан с процентом постпроцедурной частоты обнаружения сперматозоидов, или частотой извлечения сперматозоидов (ЧИС), и имеет хорошую прогностическую ценность [10].

При диагностической биопсии гистологический анализ может показать пять различных вариантов: отсутствие семенных канальцев (дегенерация, гиалинизация семенных канальцев, тубулярный склероз); отсутствие половых клеток в семенных канальцах, или синдром только клеток Сертоли (СТКС); остановка созревания (ОС), или неполный сперматогенез, при котором происходит прекращение сперматогенеза до определенной стадии без обнаружения зрелых сперматозоидов и подразделяется на ранний блок и поздний блок; гипосперматогенез (ГС), при котором все стадии развития сперматозоидов наблюдаются, но находятся в малом количестве и, наконец, нормальный сперматогенез [10,11].

Гистологическая диагностика НОА выявила СТКС у 60,6% пациентов, остановку созревания у 15,4% и ГС – у 23,8%. При СТКС первичная дисфункция яичек часто приводит к тому, что в образцах семенных канальцев обнаруживаются только клетки Сертоли, ответственные за метаболическую и структурную поддержку развивающихся сперматозоидов, и указывает на аплазию половых клеток. В других же случаях наблюдается остановка созревания сперматозоидов, склерозирование и атрофия семенных канальцев. При СТКС значительно ниже ЧИС, чем у других гистопатологических типов [3,12,13]. У пациентов с полной гиалиновой дегенерацией трудно найти сперматозоиды, в то время как частичная гиалиновая дегенерация может оставить очаги сперматогенеза. С другой сто-

роны, ГС относится к уменьшению в семенных канальцах количества сперматогенных клеток на всех стадиях развития, что означает, что, хотя сперма не содержит сперматозоиды, гаметы присутствуют в яичках, и, следовательно, ЧИС относительно высока, при этом некоторые исследования сообщают о 90% успеха [14-17].

В 90-х годах прошлого века были разработаны методы хирургического извлечения сперматозоидов из эпидидимиса – это чрескожная аспирация (PESA) и микрохирургическая эпидидимальная аспирация спермы (MESA), или яичка – это тестикулярная аспирация (TESA), традиционная экстракция (TESE) и микродиссекционная экстракция спермы из яичка (микро-TESE), с последующим проведением интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), что позволило решать многие проблемы пациентов с азооспермией [18,19].

Показатели успеха извлечения сперматозоидов достигают 100% при ОА и только 50% при НОА [20]. Для извлечения спермы у мужчин с НОА используются методы TESA [1,21], TESE [3,22,23] и микро-TESE [24,25]. Исследования показали, что микро-TESE может обеспечить более высокую ЧИС, чем TESE и TESA, с более низкой частотой послеоперационных краткосрочных и долгосрочных осложнений и побочных эффектов [23,24,26,27]. Также было показано, что TESE в 2 раза эффективнее процедуры TESA, а микро-TESE в 1,5 раза эффективнее случайной множественной классической биопсии TESE [23]. Поэтому микро-TESE на сегодняшний день – стандартный метод извлечения сперматозоидов при НОА, так как есть возможность выбора расширенных канальцев при минимальной потере ткани яичка [25, 27-30]. ЧИС при микро-TESE достигает 43-63% [25, 31, 32].

После проведения оплодотворения ооцитов извлеченными из яичка или эпидидимиса сперматозоидами частота живорождения (ЧЖ) во многих центрах достигает 28% [29]. Хотя сравнительных исследований не проводилось, фактор женского возраста может приводить к различиям в частоте живорождения и частоте выкидышей. Использование свежей спермы приводит к более высокой частоте наступления беременности (ЧНБ), но не влияет на ЧЖ [33].

Цель исследования: исследовать эффективность работы клиники с па-

циентами с азооспермией. Выявить доли пациентов с НОА и ОА. Определить общий показатель успешности извлечения сперматозоидов и гистологический тип яичек пациентов с НОА. Проанализировать результаты программ ЭКО, в частности, кумулятивную ЧКБ и ЧЖ у пациенток после проведения оплодотворения ооцитов методом ИКСИ с использованием извлеченных сперматозоидов. Исследовать влияние фактора мужского и женского возраста на ЧКБ и частоту живорождения.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные 243 супружеских пар пациентов, проходивших лечение от бесплодия методами ВРТ в клинике Doctor D IVF в период с сентября 2022 года по январь 2025 года включительно, супруги в которых имели диагноз азооспермии. Из них пациентов с ОА – 79 (33%) и с НОА – 164 (67%).

Таким образом, в исследуемую когорту пациентов с НОА включены 164 пары пациентов. Средний возраст пациенток составил 29,2 лет (18-40 лет). Средний возраст пациентов составил 35,5 лет (21-50 лет), уровень фолликулярного стимулирующего гормона составил 18,0 мМЕ/мл, Т – 10,5 нмоль/л, а объем яичек – 11,5 мл.

Все пациенты были обследованы в соответствии с установленными протоколами для мужского бесплодия и дифференциальной диагностики азооспермии [6, 9, 34].

Критерии включения пациентов: клиническое подтверждение НОА, отсутствие микроделеций Y-хромосомы в регионах AZFa и/или AZFb, наличие биохимического гипогонадизма. Пациенты с обструктивной азооспермией или предыдущими процедурами были исключены. Пациенты, ранее проходившие гормональную терапию с использованием других препаратов, кроме гонадотропинов, также были исключены. Все включенные пациенты прошли комплексное диагностическое обследование на НОА, включая клиническое, гормональное, генетическое (скрининг кариотипа и микроделеций Y-хромосомы) и анализ спермы. Определение гормонального статуса и подгруппы пациентов: биохимический гипогонадизм определялся как уровень Т <12,1 нмоль/л, пороговый уровень ФСГ – 12 МЕ/л, соответствующий верхнему пределу нормального диапазона иммуноанализа, оценивающих влияние

гормональной терапии на ЧИС у мужчин с НОА [34, 35].

Гормональная стимуляция была предложена всем пациентам, которые соответствовали критериям включения и исключения. Пациенты были тщательно проинформированы о сопутствующих расходах на препараты.

Строго использовалась микро-TESE [36-38] и успешность извлечения сперматозоидов определялась как наличие жизнеспособных сперматозоидов в извлечённых образцах. В случаях, когда изначально сперматозоиды не были обнаружены, во время той же оперативной процедуры проводилась микродиссекция контралатерального яичка [39].

Образцы яичек обрабатывались в лаборатории экстракорпорального оплодотворения в соответствии с установленными протоколами [39, 40].

Материал придатка или ткани яичка помещался в среду для спермы, нагретую до температуры 37°C. Для получения сперматозоидов после хирургического извлечения из яичка, использовался механический подход, выполняемый путем измельчения всей полученной ткани. Материал измельчался в стерильных условиях в ламинарном потоке с помощью инсулиновых шприцев с иглами калибра 23-25. Далее проводился поиск сперматозоидов под инвертированным микроскопом с увеличением х400. При обнаружении сперматозоидов полученная взвесь буферного раствора и полностью разрушенных семенных канальцев центрифугировалась, то есть проводилась простая промывка в центрифужных пробирках при 7500 g 10 минут для удаления из него клеточного детрита, микроорганизмов, эритроцитов, клеток Сертоли. Супернатант осторожно удалялся.

Осадок ресуспендировался в свежей среде для спермы и промывался центрифугированием при 300 g в течение 5 минут. Затем осадок ресуспендировался и хранился при комнатной температуре до оплодотворения или криоконсервации для предотвращения повторной операции в случае необходимости повторной программы ЭКО. Вся работа со сперматозоидами проводилась при комнатной температуре и не выше 37° С.

Применение раствора пентоксифиллина, который является ингибитором фосфодиэстеразы, подавляющим распад цАМФ, использовался при необходимости для повышения подвижности сперматозоидов.

Полученные после проведения контролируемой стимуляции яичников гонадотропинами ооциты пациентов оплодотворялись методом ИКСИ и помещались в мультигазовые инкубаторы (CO₂ 6,0%, O₂ 5%, T 37,0°C). Культивирование эмбрионов проводилось до 5-6 суток. На стадии бластоцист эмбрионы замораживались методом витрификации и впоследствии после размораживания переносились в полость матки пациентов в криоциклах.

Результаты исследования

После проведения микро-TESE сперматозоиды были найдены и заморожены у 84 пациентов с НОА, то есть наши результаты показали общую успешную ЧИС 51,0% и оказался самым высоким показателем у пациентов с гистологическим диагнозом ГС - 75% и самым низким у пациентов с СТКС - 20%.

После контролируемой гормональной стимуляции пациенток и получения ооцитов проводилось размораживание извлечённых сперматозоидов и оплодотворение методом ИКСИ.

Культивирование эмбрионов завершилось заморозкой методом витрификации и в дальнейшем - подсадкой в криопрограмме.

Исследование результативности 56 программ показало положительный результат клинической беременности у 27 пациенток, что составило 48%. Кумулятивное живорождение удалось получить у 7 пациенток, что составило 26%. Количество эмбрионов на один перенос – 1,3.

Исследование не выявило влияния фактора мужского и женского возраста на частоту клинической беременности.

Заключение

Наши результаты подчеркивают сложную связь между клиническими факторами и успехом микро-TESE у мужчин с НОА, что указывает на потенциальные преимущества вмешательства перед хирургическим извлечением сперматозоидов, в частности гормональной стимуляции. Разработка стандартизированных протоколов лечения и оценка репродуктивных результатов являются важнейшими областями для дальнейших исследований. Но приходится отметить, что исследование имеет несколько ограничений, в частности, в нём отсутствуют количественные данные по извлечению спермы, поскольку наши клинические процедуры ставят задачу выявления зрелых и потенциально жизнеспособных сперматозоидов, а не их количественную оценку.

Выводы

Исследование результативности программ показало хорошие результаты лечения бесплодия методами ВРТ с использованием микро-TESE и продемонстрировало перспективность работы с данной когортой пациентов с НОА.

Список использованной литературы:

1. Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl.* 2013;15(1):35-39.
2. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol.* 1989; 142(1): 62-65. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38662-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38662-7)
3. Kızılay F, Semerci B, Simsir A, Kalemci S, Altay B. Analysis of factors affecting repeat microdissection testicular sperm extraction outcomes in infertile men. *Turk J Urol.* 2019; 45(Suppl 1): S1-S6. <https://doi.org/10.5152/tud.2019.76009>
4. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68:15-26
5. Esteves S. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia *Asian J Androl.* 2015; 17:459-470
6. Andrade D, Viana M, Esteves S. Differential diagnosis of azoospermia in men with Infertility *J Clin Med.* 2021; 10:3144
7. Shiraishi K, Matsuyama H. Gonadotropin actions on spermatogenesis and hormonal therapies for spermatogenic disorders [Review] *Endocr J.* 2017; 64:123-131
8. Bobjer J, Naumovska M, Giwercman Y. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia *Int J Androl.* 2012; 35:688-694
9. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:691-700. doi: 10.1590/S1807-59322011000400026.
10. McLachlan RI, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen CE, de Kretser DM, Skakkebaek NE. Histological evaluation of the

- human testis - approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. *Hum Reprod.* 2007; 22(1): 2-16.
11. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy; clinical practice and interpretation. *Asian J.Androl.* 2012;014:88-93
 12. Iizman O, Tosun S, Bayazıt N, Cengiz S, Bakırçaoğlu ME. Efficacy of the second micro-testicular sperm extraction after failed first micro-testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2021; 115(4): 915-921. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.10.005>
 13. Kalsi JS, Shah P, Thum Y, Muneer A et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction; outcome in men with non-obstructive azoospermia with previous failed sperm retrievals. *BJU Int.* 2015; 116(3): 460-465.
 14. Ghalayini IF, Alazab R, Halalshah O, Al-Mohtaseb AH, Al-Ghazo MA. Repeated microdissection testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia: Outcome and predictive factors. *Arab J Urol.* 2022; 20(3): 137-143. <https://doi.org/10.1080/2090598x.2022.2028066>
 15. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2006; 175(4): 1446-1449.
 16. Xu T, Peng L, Lin X, Li J, Xu W. Predictors for successful sperm retrieval of salvage microdissection testicular sperm extraction (TESE) following failed TESE in nonobstructive azoospermia patients. *Andrologia.* 2017; 49(4):e12642. <https://doi.org/10.1111/and.12642>
 17. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2009; 92(2): 590-593.
 18. Tsigotis M, Bennett V, Nicholson N, et al. Experience with subzonal insemination (SUZI) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) on unfertilized aged human oocytes. *J. Assist.Reprod. Genet.* 1994; 11:389-39
 19. Schegel PN, Li PS. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum. Reprod. Update* 1998; 4:439
 20. Matsumiya K, NaM. Takahara S., et al Clinical study of azoospermia *Int.J.Androl.*1994; 17:140-142.
 21. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol.* 1989;142(1):62-65. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38662-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38662-7)
 22. Depenbusch M, von Eckardstein S, Simoni M, Nieschlag E. Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(5):617-624.
 23. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015;104(5):1099-1103.e1-e3 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136>
 24. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, et al. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2157-2160.
 25. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *J Urol.* 2021;205(1):44-51. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001520>
 26. Schegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum. Reprod. Update* 1999; 14:131-135
 27. Flannigan R, Bach PV, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction. *Androl Urol.* 2017 Aug;6(4):745-752. doi: 10.21037/tau.2017.07.07
 28. Kalsi J, Thum MY, Muneer A, Abdullah H, Minhas S. In the era of micro-dissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? *BJU Int.* 2012; 109:418-424
 29. Corona G, Minhas S, Giwercman A, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(6):733-757.
 30. Yucel C, Budak S, Keskin MZ, Kisa E, Kozacioglu Z. Predictive factors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction (mTESE) after failed mTESE in patients with non-obstructive azoospermia: Long-term experience at a single institute. *Arch Ital Urol Androl.* 2018;90(2):136-140. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.2.136>
 31. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2015; 104:1099-1103
 32. Achermann A, Pereira T, Esteves S. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature *Int Urol Nephrol.* 2021; 53:2193-2210
 33. Zhang F, Dai M, Yang X et al. Predictors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction (mTESE) after failed initial TESE in patients with non-obstructive azoospermia: A systematic review and meta-analysis *Andrology* 2024 Jan;12(1):30-44. doi: 10.1111/andr.13448. Epub 2023 May 22
 34. Esteves S. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2015; 17:459-470
 35. Tharakan T, Corona G, Foran D. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2022; 28:609-628
 36. Esteves S, Achermann A, Simoni M. Male infertility and gonadotropin treatment: what can we learn from real-world data? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023; 86, 102310
 37. Esteves S. Microdissection TESE versus conventional TESE for men with nonobstructive azoospermia undergoing sperm retrieval *Int Braz J Urol.* 2022; 48:569-578
 38. Miyaoka R, Orosz J, Achermann A. Methods of surgical sperm extraction and implications for assisted reproductive technology success. *Panminerva Med.* 2019; 61:164-177
 39. Verza S, Esteves S. PESA/MESA/TESA/TESE sperm processing Nagy Z, Varghese A, Agarwal A. In vitro fertilization: a textbook of current and emerging methods and devices. Springer International Publishing, Cham, 2019; 313-334
 40. Esteves S, Varghese A, Laboratory handling of epididymal and testicular spermatozoa: what can be done to improve sperm injections outcome. *J Human Reprod. Sci.* 2012; 5:233-243

IVF uchun shaxsiy embrion tanlash: yangi texnologiyalar va istiqbollar

Yuldasheva S.Z.

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti «Akusherlik va ginekologiya» kafedrası dotsenti, tibbiyot fanlari doktori

Annotatsiya

ART dasturlarining embriologik bosqichi eng muhimlardan biri hisoblanadi, chunki oositlar sifatini baholash, ularni urug'lantirish va ekstrakorporal usulda yetishtirish embrionlarning preimplantatsiya bosqichiga qadar. Embrionlarni morfologik baholash embrion tanlashning asosiy usuli bo'lib qolmoqda. Vaqt o'tishi bilan mikroskopiya – bu ko'chirish uchun yuqori sifatli embrionni tanlashning zamonaviy usullaridan biridir. Ko'pgina retrospektiv va istiqbolli tadqiqotlarni tahlil qilishda ular embrionlarning sifatini an'anaviy morfologik baholash bilan taqqoslaganda afzallik va farqlarning yo'qligini ta'kidlaydilar. Time-lapse mikroskopiya bo'yicha deyarli barcha nashrlarda embrionning bo'linishining aniq vaqtlarini belgilashga va keyinchalik ushbu ma'lumotdan foydalanish uchun embrionni tanlashga yordam beradigan algoritmlarni yaratish uchun foydalanilgan.

Kalit so'zlar: yordamchi reproduktiv texnologiyalar, bepushtlik, elektif blastotsist ko'chirilishi, time-lapse mikroskop

Personalized selection of embryos for IVF: new technologies and prospects

Yuldasheva S.Z.

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tashkent Pediatric Medical Institute

Annotation

The embryological stage of ART programs is one of the most important, since the assessment of the quality of oocytes, their fertilization and in vitro cultivation to the stage of preimplantation embryos largely determines its success. Morphological evaluation of embryos is the main method of embryo selection. Time-lapse microscopy is one of the modern methods of selecting a high-quality embryo for transfer. In the analysis of many retrospective and prospective studies, they emphasize the advantage and lack of differences compared to traditional morphological assessment of the quality of embryos. Almost all publications devoted to time-lapse microscopy have focused on determining the timing of specific events of embryo division and then using this information to create algorithms that help to select embryo for transfer.

Key words: assisted reproductive technologies, infertility, elective blastocyst transfer, time-lapse microscopy.

Персонализированный отбор эмбрионов для ЭКО: новые технологии и перспективы

Юлдашева С.З.

Д. м. н., доцент, Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра «Акушерства и гинекологии»

Аннотация

Эмбриологический этап программ ВРТ является одним из важнейших, поскольку оценка качества ооцитов, их оплодотворение и культивирование *in vitro* до стадии преимплантационных эмбрионов во многом определяют ее успех. На сегодняшний день основным методом селекции эмбрионов является морфологическая оценка эмбрионов. Одним из со-

временных способов выбора качественного эмбриона на перенос является Time-lapse микроскопия. При анализе многих ретроспективных и проспективных исследований подчеркивают преимущество и отсутствие различий по сравнению с традиционной морфологической оценкой качества эмбрионов. Многие публикации, посвященные *time-lapse* микроскопии, были сосредоточены на

определении времени определенных событий деления эмбриона и для дальнейшего использования этой информации для создания механизмов, помогающих выбрать эмбрион для переноса.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, селективный перенос blastocysts, *time-lapse* микроскопия.

Процесс морфологического изучения эмбрионов является одним из главных методик отбора, по результатам которой можно произвести оценку целой группы показателей, таких как число blastomeres, доля фрагментации, выраженность компактизации, размеры и форма, а также их соответствие стадии развития, формирование blastocysts, размер ее полости, состояние внутренней клеточной массы с трофобластом. В современной репродуктивной медицине эффективные методы селекции эмбрионов особенно ценны, поскольку они позволяют выбирать эмбрионы с наибольшим потенциалом для имплантации. Благодаря непрерывному видеонаблюдению специалисты могут получить подробную информацию о развитии каждого эмбриона. Продолжительность каждого этапа развития эмбриона является важным показателем его качества и перспектив, определяя так называемую кинетику развития. Внедрение технологии *time-lapse* предоставило эмбриологам мощный инструмент для отбора наиболее перспективных эмбрионов.

Целью исследования является разработать алгоритм оптимизации программы экстракорпорального оплодотворения с дифференцированным подходом к использованию *time-lapse* технологии или видеонаблюдения за развитием эмбрионов и искусственного интеллекта, позволяющих производить автоматическое формирование морфодинамического профиля эмбриона человека на основании видеосъемки процесса культивирования эмбриона человека до стадии blastocysts.

Материалы и методы исследования. Исследование было осуществлено на базе ЗАО Медицинской компании ИДК (Самара, Россия) в период с 2016 г. по 2019 г. В работе были использованы эмбрионы человека, исследование которых было проведено с соблюдением международных этических-правовых норм обращения с эмбрионами человека [ст. 18. Конвенции Совета Европы о защите прав человека и достоинства человеческого существа при использовании достижений биологии и медицины, 1997]. Разрешение на использование эмбрионов в исследованиях было получено от Комитета по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (выписка из протокола №116 от 3.10.2018 г.). У пациентов, включенных в ис-

следование, было получено письменное согласие на участие в исследовании. К критериям исключения из исследования относились все состояния, при которых необходимо отменить процедуру переноса эмбриона ПЭ в цикл. Обследование пациентов в программе ВРТ включало комплексное обследование, включающее изучение анамнеза, гинекологический осмотр, лабораторные анализы и инструментальные исследования. ВРТ проводилась в соответствии с принятыми стандартами оказания медицинской помощи в ЗАО «Медицинская компания ИДК». Гаметы и эмбрионы были идентифицированы под контролем стереомикроскопа (Nicon, Япония). Для инкубации в условиях 5% O₂ использованы инкубаторы COOK (Австралия).

Трансвагинальная пункция яичников осуществлялась на 36-37 часы после запуска триггера овуляции. Идентификация ооцит-кумулюсных комплексов в фолликулярной жидкости проводилась на стереомикроскопе Nikon (Япония), после чего их извлекали стерильной микропипеткой. Отмывание комплексов и очистка их от жидкости и крови осуществлялось с помощью буферного раствора HEPES (производства G-mors, Vitrolife, Швеция). После подсчета ооцитов, их перемещали в специальные чашки с центральной лункой (Nunc), содержащих культуральную питательную среду G-IVF+ (производства Vitrolife, Швеция) для предварительной инкубации продолжительностью 2-3 часа (условия: CO₂ - 6%, O₂ - 5%, при температуре 37°C). После инкубации осуществлялось механическое и ферментное удаление кумулюсных клеток (денудирование ооцитов). При этом комплексы помещались в раствор гиалуронидазы на 30 сек с последующим отмыванием от энзимов в буферном растворе механическим методом. 5-6 дневные blastocysts исследовались по системе, основанной на классификации (D.K. Gardner et al., 1999) и Методических рекомендаций РАРЧ «Оценка ооцитов и эмбрионов» (Россия, 2021). Был проведен анализ более 100 циклов с применением технологии TimeLapse. Система видеонаблюдения за развитием эмбрионов включала инкубатор с установленной видеокамерой Эмбриовизор (Россия). Культивирование эмбрионов проводилось в специальных чашках WOW (Vitrolife, Sweden) в универсальной среде Continius Single Culture (IrvineScientific, USA) с 1 до

5-6 дня культивирования. Специальных критериев отбора пациентов для культивирования с использованием данной системы не применялось. Система имеет прямой on-line доступ. Для оценки развития эмбрионов с 1 до 5-6 суток культивирования *in vitro* учитывалось время первых дроблений, временной диапазон между первым и вторым дроблением, а также характер дробления (морфокинетика), время формирования бластоцист. Все вышеперечисленные критерии служили предикторами отбора эмбрионов на перенос. Критериями elective переноса одного эмбриона на 5-е сутки (5eSET) служили: наличие более 2-х эмбрионов отличного качества, возраст пациентки до 35 лет, отсутствие предыдущих попыток ЭКО в анамнезе. Критериями селективного переноса одного эмбриона (5SET) служили: наличие рубца на матке после предыдущих хирургических вмешательств и др. клинические ситуации. Получение и обработка информации об эмбрионах человека проведены в лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Клинического госпиталя ИДК ЗАО «Медицинская компания ИДК» (группа компаний «Мать и дитя», Самара, Россия). Графические данные и информация о разметке выгружены на кластер SberCloud. Свёрточная сеть нейронов, предназначенная для дифференциации эмбрионов на основе мультиклассового деления, была установлена на суперкомпьютере Кристофари кластера SberCloud. Для стандартизации описания развития культивируемых *in vitro* эмбрионов человека, нами введено понятие «Морфодинамический профиль эмбриона человека». Он включает в себя совокупность выявленных нами морфокинетических состояний, расположенных на временной шкале в соответствии с моментом их регистрации. Все временные отсечки (точки) даются в хронологическом порядке относительно момента оплодотворения.

Результаты исследования. Культивирование эмбрионов человека *in vitro* в практике эмбриологических лабораторий на сегодняшний день является проработанной и стандартной методикой. Качество сред, расходных материалов, технические возможности инкубаторов позволяют максимально приблизить условия роста и развития эмбрионов *in vitro* к естественным условиям. В данное время актуальна проблема определения надежных предикторов развивающегося эмбриона, имеющего наиболее высокие шансы к имплантации. Особенно значимы эти факторы в целях безопасной и эффективной реализации целесообразности переноса одного эмбриона в полость матки для устранения развития многоплодной беременности, рождения недоношенных и маловесных детей. Поэтому разработка неинвазивных технологий ранжирования развивающихся эмбрионов с целью отбора на перенос в полость матки в современной эмбриологической лаборатории чрезвычайно востребована. В связи с этим был введен специальный термин - «морфокинетика», который отражает визуальное фиксируемое состояние человеческого эмбриона. Последовательные стадии морфокинетического состояния составляют морфодинамику.

Наблюдение за развитием эмбриона позволяет фиксировать различные стадии морфокинетических изменений, выявлять цитоплазматические и внекле-

точные структуры, такие как мультинуклеация, фрагментация, вакуолизация и другие, а также оценивать их влияние на раннее развитие эмбрионов [1, 2]. Важно определить факторы, предсказывающие развитие компетентного эмбриона, то есть определяющие его имплантационный потенциал. Эти факторы – прогностические параметры, комплексная оценка которых позволяет выделить и отобрать наиболее перспективные эмбрионы. Предикторы в данном случае – это прогностические параметры, оценка которых в совокупности служит методом выделения и отбора эмбрионов. Для неинвазивного мониторинга доимплантационного развития эмбрионов человека использовался мультигазовый инкубатор с пониженной концентрацией кислорода (5%) с системой видеонаблюдения Эмбриовизор (Россия). Это оборудование позволяет, не доставая чашку с развивающимися эмбрионами, оценить первые клеточные изменения эмбриона, уточнить временные интервалы дробления эмбрионов, компактизации и формирования бластоцист, а также обнаруживает внутриклеточные изменения.

В ходе анализа видеофайлов мы можем констатировать признаки нормального - 2PN2PB или аномального оплодотворения (3PN) (рис. 1, 2).

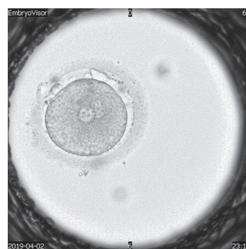


Рисунок 1. Эмбрион человека 1-х суток развития на стадии 2PN2PB (зигота), увеличение 200X.

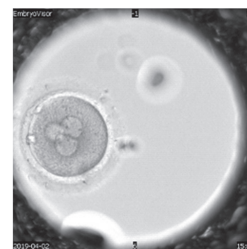


Рисунок 2. Эмбрион человека 1-х суток развития на стадии 3PN2PB, увеличение 200X.

Второй признак – это реверсивное дробление. При обнаружении его в развитии эмбриона это понижает его шансы на имплантацию при наличии других, у которых мы не зафиксировали данной особенности (рис. 3). На представленных сериях снимков представлены серии кадров, на которых видна динамика развития этого процесса. В первом случае, эмбрион, начавший деление с трёхклеточной стадии, проходит этап реверсивного дробления в двухклеточную стадию.

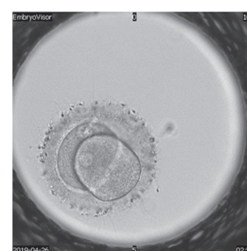
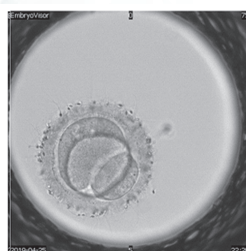


Рисунок 3. Реверсивное дробление эмбрионов человека 3-2, увеличение 200X.

Во втором случае нормально поделившийся эмбрион переходит в четырёхклеточную стадию и возвращается к двухклеточной (рис 4).

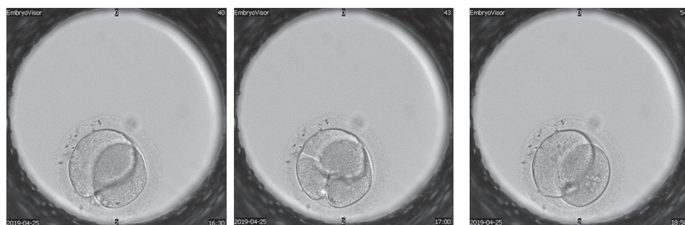


Рисунок 4. Реверсивное дробление эмбрионов 2-4-2, увеличение 200X.

Появление мультинуклеации (несколько ядер в развивающихся blastomeres) также является причиной для исключения эмбрионов на перенос и криоконсервацию, если имеются др эмбрионы сопоставимого качества.

То есть при наличии эмбрионов сопоставимой организации, те из них, которые имеют реверсивное дробление, мультинуклеацию, играют роль «запасного игрока» и подлежат криоконсервации и переносу в полость матки, если др. эмбрионов нет. Фрагментация - появления безъядерных фрагментов - признак непостоянный и относительный. Различают мелко-клеточную и крупноклеточную фрагментацию. В соответствии с предлагаемой нами классификацией по оценке качества развивающихся эмбрионов наличие фрагментации до 10% не является фактором, понижающим компетенцию развивающихся эмбрионов. Однако, при наличии более высокого уровня фрагментации, может привести к его полной фрагментации или остановке в развитии.

Для унификации описания развития культивируемых *in vitro* эмбрионов человека, совместно с разработчиками системы Эмбриовизор введено понятие «Морфодинамический профиль эмбриона человека». Он включает в себя комплекс выявленных нами морфокинетических состояний, расположенных на временной шкале в соответствии с моментом их регистрации. Все временные отсечки (точки) даются в хронологическом порядке относительно момента оплодотворения. Ниже в таблицах приведены основные данные показателей развития эмбрионов и их анализ в сравнительном аспекте в группах с применением видеомониторинга и без него.

Таблица 1
Сравнительная характеристика показателей развития эмбрионов, полученных в программе ЭКО

	ЭКО с видео n=32	ЭКО без видео n=48	ОШ по отношению к ЭКО с видео	ЭКО Общее n=80
% оплодотворения	23 (71,9%)	36 (75%)	0,85 (0,31-2,34)	59 (73,8%)
% дробления	30 (93,8%)	46 (95,8%)	0,65 (0,09-4,88)	76 (95%)
% дорастания дблостоцисты	5 (15,6%)	10 (20,8%)	0,7 (0,22-2,29)	15 (18,8%)
% замораживания	11 (34,4%)	15 (31,3%)	1,15 (0,45-2,98)	26 (32,5%)
ХГЧ(+), %	11 (34,4%)	20 (41,7%)	0,73 (0,29-1,85)	31 (38,8%)
УЗИ, %	10 (31,3%)	17 (35,4%)	0,83 (0,32-2,15)	27 (33,8%)
ЧИ, %	11 (34,4%)	18 (37,5%)	0,87 (0,34-2,22)	29 (36,3%)

Таблица 2
Сравнительная характеристика показателей развития эмбрионов, полученных в программе ИКСИ

	ИКСИ с видео n=64	ИКСИ без видео n=62	ИКСИ Общее n=126
Средний возраст пациентов	34,6±7 [^]	34,9±7,2	34,8±7,1 [^]
Среднее количество попыток	2,2±0,6 ^{^^^}	2±0,44 ^{^^}	2,1±0,53
Среднее кол-во лет бесплодия	6,66±1,34 ^{^^^}	6,4±1,38 ^{^^^}	6,53±1,36 ^{^^^}
Средняя доза ФГС на стимуляцию	1503,2±264,7	1645,9±361,9 ^{**}	1573,4±323,1
Ср. кол-во ооцитов МII	6,33±1,16	5,31±0,97 ^{***}	5,83±1,18
ср.эмбр.перен	1,28±0,45 ^{^^}	1,37±0,49 ^{^^}	1,33±0,47 ^{^^^}
Уровень многоплодия	0±0 ^{^^^}	20±3,77 ^{***^^^}	9,84±10,38

Примечание: *-p<0.05, **-p<0.01, ***-p<0.001 статистическая значимость по отношению к группе ИКСИ с видео. ^-p<0.05, ^^ -p<0.01, ^^^-p<0.001 статистическая значимость по отношению к соответствующим показателям групп с ЭКО.

Исходя из имеющейся базы данных пациентов, прошедших программу ЭКО, показал, что частота оплодотворения незначительно варьировала между группами, составив 71,9% в группе с видеонаблюдением и 75% в группе без него, что не является статистически значимым различием. Частота дробления также не показала достоверных различий между группами (93,8% в группе с time-lapse против 95,8% в группе без него). Однако при оценке дорастания эмбрионов до стадии бластоцисты выявлена тенденция к более высоким результатам в группе без видеонаблюдения (20,8% против 15,6%), хотя разница не достигла большой значимости. Процент замораживания эмбрионов оказался схожим между группами (34,4% в группе с time-lapse и 31,3% в группе без него). При анализе клинических итогов частота положительного результата ХГЧ в группе с видеонаблюдением составила 34,4%, тогда как в группе без него – 41,7%. Подобная тенденция сохранялась и в показателях частоты клинической беременности, которая составила 34,4% в группе с time-lapse и 37,5% в группе без него. Уровень подтвержденной беременности по данным ультразвукового исследования не продемонстрировал значительных различий между группами (31,3% и 35,4% соответственно). В программе ИКСИ учитывались и сравнивались показатели пациенток, проходивших лечение с использованием видеонаблюдения и без него. Средний возраст пациенток в обеих группах был сопоставим (34,6±7 лет и 34,9±7,2 лет), что указывает на однородность выборки. Количество попыток ЭКО в среднем варьировало между группами, составив 2,2±0,6 в группе с time-lapse и 2±0,44 в группе без него. Продолжительность бесплодия в обычном составило 6,66±1,34 года и 6,4±1,38

года соответственно, что также не является существенным различием. Однако принципиальные различия выявлены в средней дозе ФСГ, использованной для стимуляции, которая была указана выше в группе без видеомониторинга ($1645,9 \pm 361,9$ МЕ против $1503,2 \pm 264,7$ МЕ, $p < 0,01$). Это может свидетельствовать о необходимости более интенсивной стимуляции пациенток в группе без использования time-lapse, что потенциально связано с меньшей эффективностью эмбриологического этапа. Заметные различия отмечены в среднем количестве полученных зрелых ооцитов МП: в группе с видеонаблюдением их число составило $6,33 \pm 1,16$, тогда как в группе без видеомониторинга – $5,31 \pm 0,97$ ($p < 0,001$), что указывает на более благоприятные условия культивирования при использовании данной технологии.

Частота многоплодных беременностей в группе с видеонаблюдением составила 0%, тогда как в группе без него достигала 20% ($p < 0,001$), что подтверждает гипотезу о более точном отборе эмбрионов при использовании time-lapse и снижении необходимости переноса нескольких эмбрионов. Количество перенесенных эмбрионов в обеих группах незначительно различалось, составив $1,28 \pm 0,45$ в группе с видеонаблюдением и $1,37 \pm 0,49$ в группе без него.

Обсуждение. Результаты исследования демонстрируют, что применение технологии time-lapse мониторинга не оказывает значимого влияния на частоту оплодотворения и дробления эмбрионов, но способствует более точному отбору эмбрионов, что проявляется в снижении уровня многоплодных беременностей. Кроме того, выявлено снижение необходимой дозы ФСГ и увеличение количества зрелых ооцитов в группе с видеомониторингом, что указывает на потенциальные преимущества данного метода. Дальнейшие исследования необходимы для оценки долгосрочного влияния использования time-lapse на частоту живорождений и неонатальные исходы у пациенток, проходящих лечение методом ВРТ. Применение техноло-

гии time-lapse мониторинга не оказывает статистически значимого влияния на ключевые параметры раннего эмбриогенеза — частоту оплодотворения, дробления и дорастания эмбрионов до стадии бластоцисты. Вместе с тем, были выявлены клинически значимые преимущества, выражающиеся в более точном эмбриоселективном подходе, снижении частоты многоплодных беременностей, что свидетельствует о потенциале данной технологии в оптимизации программ ВРТ. Полученные данные согласуются с результатами метаанализа Pribenszky et al. (2017), в котором было показано, что использование time-lapse систем с морфокинетическим анализом приводит к статистически значимому увеличению частоты живорождений и снижению риска ранних потерь беременности по сравнению с традиционной морфологической оценкой эмбрионов (Pribenszky et al., 2017). Кроме того, исследование Kovacs et al. (2019) демонстрирует, что отбор эмбрионов на основании морфокинетических параметров, полученных с помощью time-lapse наблюдения, повышает прогностическую значимость в контексте вероятности имплантации и способствует более обоснованной реализации стратегии селективного переноса одного эмбриона, снижая тем самым риск многоплодных беременностей.

Выводы. Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что применение технологии time-lapse мониторинга не оказывает значимого влияния на частоту оплодотворения и дробления эмбрионов, но способствует более точному отбору эмбрионов, что проявляется в снижении уровня многоплодных беременностей. Кроме того, выявлено снижение необходимой дозы ФСГ и увеличение количества зрелых ооцитов в группе с видеомониторингом, что указывает на потенциальные преимущества данного метода. Дальнейшие исследования необходимы для оценки долгосрочного влияния использования time-lapse на частоту живорождений и неонатальные исходы у пациенток, проходящих лечение методом ВРТ.

Список использованной литературы:

1. Иванова О.В., Шурыгина О.В., Русаков Д.Ю., Быкова Т.В., Петрова А.А., Юхимец С.Н., Кулакова О.В., Юлдашева С.З. Оценка эффективности криоконсервация гамет и эмбрионов человека в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Морфологические ведомости. 2019;27(3):46-50.
2. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev 2019;Cdo11320.
3. Bortoletto P, Bakkensen J, Anchan RM. Embryo transfer: timing and techniques. Minerva Endocrinol. 2018 Mar;43(1):57-68.
4. Brison DR, Roberts SA, Kimber SJ. How should we assess the safety of IVF technologies? Reprod Biomed Online 2013;27:710-721.
5. Clinical effectiveness and safety of time-lapse imaging systems for embryo incubation and selection in in-vitro fertilisation treatment (TILT): a multicentre, three-parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. Bhide, Priya et al. The Lancet, Volume 404, Issue 10449, 256 – 265.
6. Coticchio G, Mignini Renzini M, Novara PV, Lain M, De Ponti E, Turchi D, Fadini R, Dal CM. Focused time-lapse analysis reveals novel aspects of human fertilization and suggests new parameters of embryo viability. Hum Reprod 2018;33:23-31.
7. Chen M, Wei S, Hu J, Yuan J, Liu F. Does time-lapse imaging have favorable results for embryo incubation and selection compared with conventional methods in clinical in vitro fertilization? A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. PLoS One 2017;12:e0178720.
8. De los Santos MJ, Apter S, Coticchio G, Debrock S, Lundin K, Plancha CE, Prados F, Rienzi L, Verheyen G, Woodward B et al. revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). Hum Reprod 2016;31:685-686.

9. Harper J, Jackson E, Sermon K, Aitken RJ, Harbottle S, Mocanu E, Hardarson T, Mathur R, Viville S, Vail A et al. . Adjuncts in the IVF laboratory: where is the evidence for 'add-on' interventions? *Hum Reprod* 2017;32:485-491.
10. Kragh MF, Karstoft H. Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods? *J Assist Reprod Genet.* 2021 Jul;38(7):1675-1689.
11. Lasiene K, Lasys V, Vitkus A, Sederevicius A. Zmogaus ir gyvūnu embrionu kokybes ivertinimas (metodu apzvalga) [Evaluation of the human and animal embryos' quality (Review of methods)]. *Medicina (Kaunas).* 2005;41(5):367-74.
12. Murphy NM, Samarasekera TS, Macaskill L, Mullen J, Rombauts LJF. Genome sequencing of human in vitro fertilisation embryos for pathogenic variation screening. *Sci Rep.* 2020 Mar 2;10(1):3795.
13. Nakahara T, Iwase A, Goto M, Harata T, Suzuki M, Ienaga M, Kobayashi H, Takikawa S, Manabe S, Kikkawa F, Ando H. Evaluation of the safety of time-lapse observations for human embryos. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Feb;27(2-3):93-6.
14. Pribenszky C, Nilselid AM, Montag M. Time-lapse culture with morphokinetic embryo selection improves pregnancy and live birth chances and reduces early pregnancy loss: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2017 Nov;35(5):511-520. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.022. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28736152.
15. Polanski LT, Coelho Neto MA, Nastri CO, Navarro PA, Ferriani RA, Raine-Fenning N, Martins WP. Time-lapse embryo imaging for improving reproductive outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:394-401.
16. Rocafort E, Enciso M, Leza A, Sarasa J, Aizpurua J. Euploid embryos selected by an automated time-lapse system have superior SET outcomes than selected solely by conventional morphology assessment. *J Assist Reprod Genet* 2018.
17. Rocha JC, Passalia F, Matos FD, Maserati MP Jr, Alves MF, Almeida TG, Cardoso BL, Basso AC, Nogueira MF. Methods for assessing the quality of mammalian embryos: How far we are from the gold standard? *JBRA Assist Reprod.* 2016 Aug 1;20(3):150-8.
18. Reignier A, Lammers J, Barriere P, Freour T. Can time-lapse parameters predict embryo ploidy? A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2018;36:380-387.
19. Strouthopoulos C, Anifandis G. An automated blastomere identification method for the evaluation of day 2 embryos during IVF/ICSI treatments. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018 Mar;156:53-59.
20. Takakuwa T. 3D Analysis of Human Embryos and Fetuses Using Digitized Datasets From the Kyoto Collection. *Anat Rec (Hoboken).* 2018 Jun;301(6):960-969.
21. Zaninovic N, Irani M, Meseguer M. Assessment of embryo morphology and developmental dynamics by time-lapse microscopy: is there a relation to implantation and ploidy? *Fertil Steril* 2017;108:722-729.
22. Zaninovic N, Rosenwaks Z. Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertil Steril.* 2020 Nov;114(5):914-920.

Iron Metabolism Regulation and Its Impact on Embryo Quality in Assisted Reproductive Technologies

Zoitova N.M., Yuldasheva D.Yu., Maksudova M.M.

Annotation

This study evaluates the influence of ferritin concentrations in serum and follicular fluid on the morphological quality of embryos produced during in vitro fertilization (IVF). A total of 65 women diagnosed with infertility, aged 25 to 39, were enrolled and divided into two subgroups based on the timing of iron supplementation. Group 2A received iron supplements concurrently with ovarian stimulation, whereas Group 2B completed iron intake two months before stimulation initiation. Ferritin measurements were taken from both blood and follicular fluid samples on the day of oocyte retrieval. The findings demonstrate that moderately elevated ferritin levels support the development of higher-quality embryos, while excessive iron levels may compromise embryonic structure and viability. The results suggest that a personalized iron management strategy is essential for optimizing IVF outcomes.

Keywords: Ferritin, IVF, follicular fluid, embryo morphology, iron homeostasis, oxidative balance, ovarian stimulation, infertility treatment.

Introduction

In vitro fertilization (IVF) remains a pivotal approach in managing infertility, especially in cases involving complex reproductive disorders. However, success rates vary considerably and depend on factors such as hormonal balance, systemic health, and gamete quality. Recent interest has emerged around micronutrient regulation, particularly iron, given its involvement in cellular respiration, DNA replication, and enzymatic activity.

Ferritin, a key intracellular protein that stores and releases iron safely, reflects systemic and local iron status. Both iron deficiency and overload can disturb oocyte maturation and embryonic development, making ferritin a candidate biomarker for predicting IVF outcomes.

Literature Background

Iron plays a dual role in reproductive physiology. Its insufficiency leads to menstrual irregularities, anovulation, and reduced oocyte competence. Conversely, iron excess can induce oxidative stress, affecting mitochondrial performance and triggering cellular apoptosis. Ferritin acts as a buffer to maintain iron homeostasis and reduce cellular toxicity by limiting the formation of reactive oxygen species (ROS).

Previous investigations have linked follicular fluid ferritin levels with IVF efficacy, suggesting an optimal threshold beyond which embryo quality deteriorates. This study builds upon such data, aiming to compare outcomes across different iron supplementation protocols.

Materials and Methods

The clinical trial was conducted at the “Siz ona bulasiz” IVF clinic, including 65 women diagnosed with infertility and undergoing standard ovarian stimulation cycles. Participants were divided into two groups:

- **Group 2A (n=29):** Received iron supplementation during stimulation.
- **Group 2B (n=36):** Completed a two-month iron regimen prior to stimulation.

On the day of oocyte collection, samples of blood and follicular fluid were analyzed using ELISA to quantify ferritin levels. Embryos were assessed morphologically using international grading criteria (excellent, good, poor). Statistical analysis included Student’s t-test and Pearson’s correlation coefficient ($p < 0.05$).

Results

Table 1

Ferritin Levels in Serum and Follicular Fluid

Group	Serum Ferritin (µg/L)	Follicular Ferritin (µg/L)
2A	85.5 ± 6.7	171.3 ± 13.7
2B	70.8 ± 2.4	56.1 ± 3.0
p	<0.05	<0.001

Table 2

Correlation Between Ferritin and Embryo Quality

Metric	Group 2A (r)	Group 2B (r)
Total embryos	0.10	-0.09
Excellent embryos	0.52	-0.04
Good embryos	-0.23	0.32
Poor-quality embryos	-0.22	-0.21
Embryo compaction	0.17	0.11

Group 2A exhibited higher ferritin levels, both systemically and locally, and a positive correlation with top-grade embryos. However, an excess of ferritin was associated with a reduction in the proportion of “good” embryos. In contrast, Group 2B had a more favorable balance, yielding a higher proportion of “good” quality embryos with fewer oxidative stress indicators.

Discussion

The research affirms that iron levels directly influence follicular microenvironments and embryo viability. Administering iron during stimulation enhances systemic iron stores but may pose oxidative risks if not managed carefully. The delayed-supplementation strategy appears to mitigate this risk, preserving embryonic integrity while maintaining sufficient iron reserves.

Hence, iron optimization is vital—not merely supplementation. Personalized plans that account for initial iron status, timing, and duration of intake could maximize IVF efficacy while minimizing adverse metabolic outcomes.

Conclusion

Ferritin levels serve as reliable indicators of reproductive readiness and embryo development quality. The study underscores the necessity of controlled iron regulation in IVF protocols and encourages individualized therapeutic approaches to enhance success rates.



References

1. Bergh, C., & Wennerholm, U.-B. (2020). Long-term health outcomes in children born through assisted reproductive technologies. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 125(2), 152–157.
2. Chen, C. M., Mu, S. C., Shih, C. K., et al. (2020). Iron status monitoring in infants during their first year of life in Taiwan. *Nutrients*, 12(1), 139.
3. Mayasina, E. N., Salimov, D. F., & Lisovskaya, T. V. (2020). Oocyte quality as a determinant of embryo fragmentation in IVF programs. *Genes and Cells*, (2).
4. Haga, P. (1980). Ferritin levels in premature infants: cord blood and early anemia dynamics. *Acta Paediatrica*, 69, 637.
5. Iskhakov, I. R., & Iskhakova, R. S. (2015). Oxidative processes during human embryo cultivation. *Bioradicals and Antioxidants*, (1).
6. Kovalenko, Y. A., Malko, A. V., & Ryazantsev, I. I. (2018). Age-related influences on oocyte and embryo quality in ART programs. *Kuban Scientific Medical Journal*, (1).
7. Nefedova, A. V., Pestova, T. I., & Rusakova, M. D. (2011). Ovulation induction and embryo culture conditions in IVF: comparative outcomes. *Man. Sport. Medicine*, (26), 243.
8. Shao, J., Richards, B., & Kaciroti, N. (2021). Neonatal iron status and its role in later iron sufficiency: a prospective Chinese cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(2), 364–372.
9. Zazulina, Y. A., Samykina, O. V., & Melnikov, V. A. (2015). Multifactorial predictors of IVF effectiveness at the implantation stage. *Proceedings of the Samara Scientific Center*, (2-2).

Temir moddasi almashinuvi va uning in vitro urug'lantirish jarayonida embrion sifati bilan bog'liqligi

Zoitova N.M., Yuldasheva D.Yu., Maksudova M.M.

Annotatsiya

Ushbu ilmiy ishda ayollarda temir moddasi almashinuvi ko'rsatkichlaridan biri bo'lgan ferritin darajasining qon va follikulyar suyuqlikdagi miqdori bilan EKO jarayonida hosil bo'lgan embrionlarning sifati o'rtasidagi bog'liqlik o'rganildi. 65 nafar bepustlik tashxisi qo'yilgan ayol ikki guruhga bo'lindi: 2A guruhi — temir preparatlarini stimulyatsiya bilan bir vaqtda olganlar; 2B guruhi — stimulyatsiyadan oldin ikki oy davomida temir preparatlari qabul qilganlar. Qon va follikulyar suyuqlik namunalari ferritin darajasi ELISA usuli yordamida baholandi. Natijalarga ko'ra, ferritinning me'yoriy darajadagi ko'tarilishi embrion sifatiga ijobiy ta'sir ko'rsatgan, biroq ortiqcha miqdori salbiy oqibatlariga olib kelgan. Natijalar shuni ko'rsatadiki, individual yondashuv asosida temir balansini nazorat qilish EKO muvaffaqiyatini oshiradi.

Kalit so'zlar: Ferritin, EKO, follikulyar suyuqlik, embrion sifati, temir almashinuvi, oksidlovchi stress, ovariya stimulyatsiyasi, bepustlik.

Kirish

In vitro urug'lantirish (EKO) usuli reproduktiv buzilishlarga chalingan ayollarni davolashda eng samarali usullardan biri hisoblanadi. EKO natijasi ko'plab omillarga, jumladan, ayolning umumiy sog'lig'i, gormonal fon, oosit sifati va mikroelementlar muvozanatiga bog'liq. Temir moddasining to'g'ri taqsimlanishi hujayra nafas olishi, DNK sintezi, fermentlar faolligi kabi asosiy biologik jarayonlarda ishtirok etadi.

Ferritin esa organizmda temirni xavfsiz saqlovchi oqsildir va uning miqdori temir holati haqida muhim axborot beradi. Temir tanqisligi ovulyatsiyani buzadi, oosit sifatini kamaytiradi, temir ortiqchisi esa oksidlovchi stressni kuchaytirib, hujayralarga zarar yetkazadi. Shu sababli ferritin darajasi EKO natijalarini bashorat qiluvchi marker sifatida ko'rib chiqiladi.

Materiallar va usullar

Tadqiqot "Siz ona bo'lasiz" EKO klinikasida olib borildi. 25 dan 39 yoshgacha bo'lgan, bepustlik tashxisi qo'yilgan 65 nafar ayol ishtirok etdi. Ular ikki guruhga bo'lindi:

- **2A guruhi (n=29):** Temir preparatlarini stimulyatsiya bilan bir vaqtda olganlar.
- **2B guruhi (n=36):** Stimulyatsiyadan ikki oy oldin temir olganlar.

Punktatsiya kuni qon va follikulyar suyuqlik namunalari ferritin miqdori ELISA usuli orqali o'lchandi. Olingan embrionlar morfologik sifatiga ko'ra "a'lo", "yaxshi" va "past sifatli" toifalarga ajratildi. Statistik tahlil uchun Student t-testi va Pirson korrelyatsiya koeffitsienti ($p < 0.05$) qo'llandi.

Natijalar

1-jadval

Qon va follikulyar suyuqlikda ferritin darajasi

Guruh	Qonda ferritin ($\mu\text{g/L}$)	Follikulyar suyuqlikda ferritin ($\mu\text{g/L}$)
2A	85.5 ± 6.7	171.3 ± 13.7
2B	70.8 ± 2.4	56.1 ± 3.0
p	< 0.05	< 0.001

2-jadval

Ferritin darajasi va embrion sifati o'rtasidagi korrelyatsiya

Ko'rsatkich	2A guruhi (r)	2B guruhi (r)
Jami embrionlar soni	0.10	-0.09
A'lo sifatli embrionlar	0.52	-0.04
Yaxshi sifatli embrionlar	-0.23	0.32
Past sifatli embrionlar	-0.22	-0.21
Kompaktlashgan embrionlar	0.17	0.11

2A guruhida ferritin darajalari ancha yuqori bo'lib, a'lo sifatli embrionlar bilan ijobiy bog'liqlik kuzatildi. Shu bilan birga, ferritinning haddan tashqari ko'pligi yaxshi sifatli embrionlar ulushini kamaytirdi. 2B guruhida esa oksidlovchi stress kamroq bo'lgan, natijada yaxshi sifatli embrionlar ulushi yuqoriroq bo'ldi.

Muhokama

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, temir almashinuvi holati follikulyar muhit va embrion sifatiga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Temirni stimulyatsiya davrida qabul qilish umumiy ferritin darajasini oshiradi, ammo ortiqcha to'planish hujayralarga zarar yetkazishi mumkin. Aksincha, oldindan qabul qilingan temir preparatlari organizmda balansni saqlab, embrionlarning morfologik yaxlitligini ta'minlaydi.

Bu esa EKO jarayonida faqat temir qabul qilish emas, balki uni individual ravishda nazorat qilish zarurligini ko'rsatadi.

Xulosa

Ferritin darajasi ayolning reproduktiv salohiyatini va embrion sifati prognozini belgilovchi muhim biomarkerdir. Tadqiqot EKOga tayyorgarlikda temir almashinuvini boshqarish va har bir bemorga mos yondashuv zarurligini tasdiqladi. Bu natijalar yordamida EKO muvaffaqiyatini oshirish mumkin bo'ladi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati:

1. Bergh, C., & Wennerholm, U.-B. (2020). Long-term health outcomes in children born through assisted reproductive technologies. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 125(2), 152–157.
2. Chen, C. M., Mu, S. C., Shih, C. K., et al. (2020). Iron status monitoring in infants during their first year of life in Taiwan. *Nutrients*, 12(1), 139.
3. Mayasina, E. N., Salimov, D. F., & Lisovskaya, T. V. (2020). Oocyte quality as a determinant of embryo fragmentation in IVF programs. *Genes and Cells*, (2).
4. Haga, P. (1980). Ferritin levels in premature infants: cord blood and early anemia dynamics. *Acta Paediatrica*, 69, 637.
5. Iskhakov, I. R., & Iskhakova, R. S. (2015). Oxidative processes during human embryo cultivation. *Bioradicals and Antioxidants*, (1).
6. Kovalenko, Y. A., Malko, A. V., & Ryazantsev, I. I. (2018). Age-related influences on oocyte and embryo quality in ART programs. *Kuban Scientific Medical Journal*, (1).
7. Nefedova, A. V., Pestova, T. I., & Rusakova, M. D. (2011). Ovulation induction and embryo culture conditions in IVF: comparative outcomes. *Man. Sport. Medicine*, (26), 243.
8. Shao, J., Richards, B., & Kaciroti, N. (2021). Neonatal iron status and its role in later iron sufficiency: a prospective Chinese cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(2), 364–372.
9. Zazulina, Y. A., Samykina, O. V., & Melnikov, V. A. (2015). Multifactorial predictors of IVF effectiveness at the implantation stage. *Proceedings of the Samara Scientific Center*, (2-2).

Роль метаболизма железа в формировании качественных эмбрионов при проведении ЭКО

Зоитова Н.М., Юлдашева Д.Ю., Максудова М.М.

Аннотация

В данной работе исследуется влияние концентрации ферритина в крови и фолликулярной жидкости на морфологическое качество эмбрионов у женщин, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В исследование вошли 65 пациенток с бесплодием, разделённые на две группы: в первой (2А) женщины получали препараты железа одновременно со стимуляцией овуляции, во второй (2В) — за два месяца до неё. Анализ показал, что при умеренно повышенном уровне ферритина увеличивалась доля качественных эмбрионов, в то время как избыток железа ассоциировался с ухудшением их структуры. Это подчёркивает необходимость персонализированного подхода к регуляции железа в протоколах ЭКО.

Ключевые слова: ферритин, ЭКО, фолликулярная жидкость, качество эмбрионов, железо, оксидативный стресс, стимуляция овуляции, бесплодие.

Введение

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) считается одним из ключевых методов в лечении бесплодия. Однако его успех зависит от множества переменных — начиная от гормонального фона женщины и заканчивая качеством половых клеток и состоянием метаболических процессов. Среди множества факторов, влияющих на результат, особое внимание уделяется железу — важнейшему микроэлементу, участвующему в синтезе ДНК, работе митохондрий, клеточном дыхании и антиоксидантной защите.

Ферритин — белок, ответственный за накопление железа в организме — может рассматриваться как отражение системного и локального (в яичниках) метаболического статуса. Его уровень как в крови, так и в фолликулярной жидкости позволяет судить о подготовленности организма к овуляции, оплодотворению и дальнейшему развитию эмбриона. Недостаток железа нарушает овуляторные процессы, тогда как избыток может провоцировать окислительный стресс, повреждая ооциты и снижая качество получаемых эмбрионов.

Цель настоящего исследования — оценить влияние разных стратегий коррекции уровня железа на ферритиновые показатели в крови и фолликулярной жидкости, а также на качество эмбрионов при ЭКО. Работа направлена на обоснование необходимости индивидуального подхода к управлению уровнем железа в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Обзор литературы

Многочисленные исследования демонстрируют двоякое влияние железа на репродуктивную функцию. При его дефиците нарушается овуляция, снижается качество яйцеклеток и уменьшается вероятность успешного зачатия. В то же время избыточное содержание железа в организме может провоцировать окислительное повреждение клеток, активировать процессы апоптоза и нарушать митотическую активность. Ферритин играет ключевую роль в поддержании баланса железа, предотвращая образование токсичных форм кислорода.

Фолликулярная жидкость, как микросреда, окружающая развивающийся ооцит, отражает локальный метаболизм и является индикатором качества яйцеклетки. Данные ряда исследований показывают, что уровень ферритина в этой жидкости коррелирует с вероятностью получения жизнеспособных эмбрионов. При этом как его недостаток, так и избыток могут негативно влиять на исходы программ ЭКО.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 65 женщин в возрасте от 25 до 39 лет, которым проводилась процедура ЭКО по стандартному протоколу стимуляции овуляции. Пациентки были разделены на две группы:

- **Группа 2А (n=29):** получали препараты железа одновременно с началом стимуляции;
- **Группа 2В (n=36):** завершили курс железосодержащих препаратов за 2 месяца до стимуляции.

В день пункции проводился забор венозной крови и фолликулярной жидкости, в которых методом ИФА определяли концентрацию ферритина. Эмбрионы классифицировались на «отличные», «хорошие» и «низкого качества» по международным морфологическим критериям. Для статистического анализа использовались t-критерий Стьюдента и коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Таблица 1

Уровень ферритина в крови и фолликулярной жидкости

Группа	Ферритин в крови (мкг/л)	Ферритин в фолликулярной жидкости (мкг/л)
2А	85.5 ± 6.7	171.3 ± 13.7
2В	70.8 ± 2.4	56.1 ± 3.0
p	<0.05	<0.001

Таблица 2

Корреляция между ферритином и качеством эмбрионов

Показатель	Группа 2А (r)	Группа 2В (r)
Общее число эмбрионов	0,10	-0,09
Эмбрионы отличного качества	0,52	-0,04
Эмбрионы хорошего качества	-0,23	0,32
Эмбрионы низкого качества	-0,22	-0,21
Компактизация эмбрионов	0,17	0,11

Обсуждение

Полученные данные подтверждают, что метаболизм железа оказывает влияние как на формирование микро-среды в фолликулах, так и на морфологические параметры эмбрионов. Одновременный приём железа со стимуляцией повышает системный и локальный уровень ферритина, что может быть полезно на начальных этапах развития ооцита. Однако чрезмерное накопление железа способно вызывать оксидативный стресс и снижать морфологическое качество эмбрионов.

Стратегия предварительной коррекции железодефицита (за 2 месяца до стимуляции) показала лучшие результаты по доле «хороших» эмбрионов при сохранении нормального уровня ферритина, минимизируя побочные эффекты перегрузки железом.

Таким образом, подбор тактики приёма железосодержащих препаратов требует индивидуального подхода, основанного на начальном статусе железа у женщины и предполагаемой схеме стимуляции.

Заключение

Ферритин можно рассматривать как биомаркер, отражающий метаболическую готовность организма к ЭКО. Контроль и персонализированная коррекция уровня железа позволяют повысить качество эмбрионов и увеличить эффективность репродуктивных программ. Перспективными являются дальнейшие исследования по уточнению целевых значений ферритина и разработке индивидуальных протоколов коррекции железа.

Список использованной литературы:

1. Берг К., Веннерхольм У.-Б. Долгосрочные последствия для здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ // *Upsala Journal of Medical Sciences*. — 2020. — Т. 125, № 2. — С. 152–157.
2. Чен С. М. и др. Уровень железа у младенцев в первый год жизни на севере Тайваня // *Nutrients*. — 2020. — Т. 12, № 1. — С. 139.
3. Маясина Е.Н., Салимов Д.Ф., Лисовская Т.В. Низкое качество ооцитов как причина фрагментации эмбрионов при ЭКО: клиническое наблюдение // *Гены и клетки*. — 2020. — № 2.
4. Хага П. Концентрация ферритина в плазме у недоношенных детей при рождении и в ранний период анемии недоношенных // *Acta Paediatrica*. — 1980. — Т. 69. — С. 637.
5. Исхаков И.Р., Исхакова Р.С. Свободнорадикальное окисление при культивировании эмбрионов человека // *Биорадикалы и антиоксиданты*. — 2015. — № 1.
6. Коваленко Ю.А., Малко А.В., Рязанцев И.И. и др. Влияние возраста пациенток на качество ооцитов, эмбрионов и исходы ВРТ // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2018. — № 1.
7. Нефёдова А.В., Пестова Т.И., Русакова М.Д., Брюхин Г.В. Влияние стимуляции овуляции и условий культивирования на результат ЭКО у женщин разных возрастных групп // *Человек. Спорт. Медицина*. — 2011. — № 26 (243).
8. Шао Дж., Ричардс Б., Капироти Н. и др. Влияние уровня железа при рождении на показатели железа в 9 месяцев: данные китайского проспективного исследования // *European Journal of Clinical Nutrition*. — 2021. — Т. 75, № 2. — С. 364–372.
9. Зазулина Я.А., Самыкина О.В., Мельников В.А. Многофакторный анализ предикторов эффективности ЭКО на этапе имплантации // *Труды Самарского научного центра РАН*. — 2015. — № 2-2.

Оптимизация диагностических подходов и коррекция репродуктивных нарушений, обусловленных абдоминальным родоразрешением

Насимова З.С.

Самарканд, ЧК "ИННОВА ЭКСПЕРТ"

В последние годы во всем мире так же, как и в Республике Узбекистан, отмечается тенденция возрастания абдоминального родоразрешения. Разработанные еще в 1985 г. рекомендации ВОЗ предупреждают, что частота КС выше 10–15% не оправдана. Тем не менее, по данным разных авторов частота кесарева сечения в некоторых учреждениях колеблется от 16,1 до 56,9 %.

Несмотря на то, что причины роста частоты кесарева сечения в некоторой степени объективны, увеличение его использования, к сожалению, не привело к решению многих проблем, связанных с охраной здоровья матери и ребенка. Напротив, это привело к повышению как интра-, так и послеоперационных осложнений в виде кровотечений, травматизма, гнойно-воспалительных и тромботических заболеваний. Увеличение частоты кесарева сечения обуславливает увеличение числа ассоциированных с кесаревым сечением осложнений, одним из которых является ниша рубца на матке.

Анализируя отдаленные влияния кесарева сечения на организм женщины, ученые приходят к выводу о том, что абдоминальное родоразрешение увеличивает риски развития диспареунии (ОШ=1,49 [95% ДИ: 1,11–2,00]), субфертильности (ОШ=1,6 [95% ДИ: 1,45–1,76]) и послеоперационной грыжи (ОШ=2,6 [95% ДИ: 1,45–3,72]). С наличием «ниши» исследователи связывают такие жалобы пациенток после кесарева сечения, как аномальные маточные кровотечения, дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния. Таким образом перенесенное кесарево сечение оказывает влияние не только на течение последующих беременностей и родов, но и на репродуктивную функцию пациенток, приводя к снижению фертильности, невынашиванию беременности, нарушению менструальной функции.

Цель исследования: Определить диагностическую и лечебную ценность гистероскопии у женщин с нарушениями репродуктивной функции после абдоминального родоразрешения

Под наблюдением находились 110 женщин, перенесших абдоминальное родоразрешение, обратившихся в частный медицинский Центр INNOVA города Самарканда с жалобами на вторичное бесплодие в период с 2018 по 2022 год. Средний возраст женщин составил $31,2 \pm 2,3$ года, с колебаниями от 23 до 38 лет.

Длительность бесплодия составила в среднем $3,6 \pm 1,9$ лет.

Кесарево сечение в экстренном порядке было проведено в 81 наблюдении, в плановом – в 29, что со-

ставляло соответственно 73,6% и 26,4%. Одна операция кесарева сечения в анамнезе была у 57 (51,8%) женщин, две – у 36 (32,7%), три – у 17 (15,5%).

Показаниями к абдоминальному родоразрешению явились: ПОНРП – 31 (28,2%), ПП – 20 (18,2%), тяжелая пре-эклампсия – 17 (15,5%), тазо-головная диспропорция – 10 (9%), в остальных 32 (29%) случаях показанием к абдоминальному родоразрешению послужила несостоятельность оперированной в прошлом матки.

Послеоперационный период протекал с осложнениями у 83,6% женщин, которые проявлялись в виде послеродового эндометрита с длительным лечением, гематометры, субинволюции матки, по поводу чего производилось выскабливание полости матки или вакуум-аспирация. У 29 (26,4%) наблюдаемых в послеоперационном периоде имело место расхождение швов на коже передней брюшной стенки.

В анамнезе 22 женщин были самопроизвольные и искусственные прерывания беременности до абдоминального родоразрешения, что составило 20%. При обращении 89 (80,9%) пациенток предъявляли жалобы на боли в нижних отделах живота, усиливающиеся накануне менструации, у 16 (14,5%) наблюдалась диспареуния, 77 (70%) отмечали обильные менструации и межменструальные мажущие кровянистые выделения, а 26 (23,6%) – длительные постменструальные кровомазания (до 12 дней). Все наблюдаемые пациентки обратились с жалобами на вторичное бесплодие. При этом дефект послеоперационного рубца на матке был визуализирован при УЗИ ранее.

Всем пациенткам произведена гистероскопия с целью визуализации рубца и коррекции внутриматочной патологии при ее наличии на 4–5 день менструального цикла после санации влагалища и трансвагинального УЗИ на аппарате. В ходе гистероскопии визуализировано: дефект передней стенки в зоне рубца в нижнем маточном сегменте в виде поперечной ниши белесоватого цвета в 18 (16,4%) наблюдениях.

Особо хочется отметить, что в 58 (52,7%) наблюдениях при гистероскопии мы выявили массивные лигатуры (инородное тело), свисающие в полость матки с места предполагаемого рубца на матке разной длины от 3 до 6–7 см, переплетенных в клубок. У 34 женщин (30,9%) при гистероскопии обнаружена другая патология полости матки: синдром Ашермана, полипоз и гиперплазия эндометрия, расхождение мышц в области предполагаемого рубца.

Выполнены следующие процедуры: рассечение синехий с дренированием полости матки у 15 па-

циенток, удаление полипов и пайпель-биопсия с последующим гистологическим исследованием препарата у 19 пациенток, удаление шовного материала (инородное тело) у 58 женщин. Во всех наблюдениях нити удалены и назначено противовоспалительное лечение. Пациенткам с синдромом Ашермана и гиперпластическими процессами эндометрия после гистологического исследования материала, полученного при пайпель-биопсии, назначено соответствующее гормональное лечение. 52 пациенткам, у которых не обнаружено «ниши», была назначена предгравидарная подготовка. Оценку результатов лечения проводили в соответствии с реализацией репродуктивной функции. У 41 (44,6%) из 92 наблюдаемых в течение ближайших трех месяцев наступила спонтанная беременность. 14 (34,1%) женщин получали сохраняю-

щую беременность терапию в разные сроки. До срока родов беременность доносили все женщины, им было произведено плановое кесарево сечение.

Выводы

1. Кесарево сечение должно выполняться высококвалифицированным акушер-гинекологом с соблюдением всех стандартов процедуры.

2. Женщинам, не выполнившим репродуктивную функцию после КС, и при развившемся вторичном бесплодии в план обследования обязательно включать лечебно-диагностическую гистероскопию.

3. Для более детальной характеристики состояния миометрия и прогноза исходов следующей беременности следует дополнительно использовать современные методы исследования, такие, как трансвагинальное УЗИ экспертного класса, гидросонография, МРТ

Optimization of Diagnostic Approaches and Correction of Reproductive Disorders Caused by Abdominal Delivery

Nasimova Z.S.,
Samarkand

Title: Optimization of Diagnostic Approaches and Correction of Reproductive Disorders Caused by Abdominal Delivery

Short Title: Diagnostic Approaches in Abdominal Delivery

Keywords: Cesarean section, reproductive disorders, hysteroscopy, infertility, postoperative complications

In recent years, the global trend, including in Uzbekistan, has shown an increase in abdominal deliveries. WHO guidelines developed in 1985 warn that a C-section rate exceeding 10–15% is unjustified. However, according to various sources, the rate of cesarean section in some institutions ranges from 16.1% to 56.9%.

Despite objective reasons for the increase in C-section rates, its growing usage has unfortunately not solved many maternal and child health issues. On the contrary, it has led to increased intra- and postoperative complications, such as hemorrhages, trauma, infections, and thrombotic conditions. A higher C-section rate also increases associated complications, one of which is the niche in the uterine scar. Studies have linked C-sections to complaints like abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, chronic pelvic pain, and dyspareunia. Therefore, cesarean delivery affects not only subsequent pregnancies and childbirth but also the reproductive function, leading to reduced fertility, pregnancy loss, and menstrual disorders.

Objective

To determine the diagnostic and therapeutic value of hysteroscopy in women with reproductive dysfunction after abdominal delivery.

Methods and Results

A total of 110 women who underwent C-sections and later sought treatment at the private medical center INNOVA in Samarkand between 2018 and 2022 due to secondary infertility were studied. Their average age was 31.2 ± 2.3 years (range: 23–38 years), and the average duration of infertility was 3.6 ± 1.9 years.

Emergency C-sections were performed in 81 cases (73.6%), while 29 cases (26.4%) were planned procedures. One prior C-section was recorded in 57 patients (51.8%), two in 36 patients (32.7%), and three in 17 patients (15.5%). The indications for abdominal delivery included placental abruption (28.2%), placenta previa (18.2%), severe preeclampsia (15.5%), cephalopelvic disproportion (9%), and previous uterine surgery (29%).

Postoperative complications occurred in 83.6% of cases, including postpartum endometritis, hematometra, and uterine subinvolution. In 26.4% of cases, wound dehiscence of the abdominal wall was observed. Hysteroscopy was performed on all patients to visualize the uterine scar and correct intrauterine pathology if present. In 16.4% of cases, a transverse whitish niche was found in the lower uterine segment. In 52.7% of cases, surgical sutures were identified as foreign bodies within the uterine cavity, measuring between 3 and 7 cm. Other findings included Asherman's syndrome, endometrial polyps, and muscle dehiscence at the scar site.

Procedures Performed

In 15 patients, dissection and coagulation of synechiae with drainage of the uterine cavity were performed. Endometrial polyps were removed in 19 patients, followed by a biopsy for histological examination. In 58 women, foreign surgical sutures were identified and removed. In all cases, after removing the sutures, anti-inflammatory treatment was prescribed. Patients diagnosed with Asherman's syndrome and endometrial hyperplasia received appropriate hormonal treatment following biopsy results. Preconception preparation was provided for 52 patients in whom no niche was found. Following these treatments, spontaneous pregnancy occurred in 41 (44.6%) out of 92 observed patients within the next three months. Pregnancy maintenance therapy was administered to 14 (34.1%) women at different stages. All pregnancies were carried to term, and planned C-sections were performed.

Conclusion

1. Cesarean sections should be performed by highly qualified obstetricians-gynecologists following all procedural standards.

2. Women experiencing secondary infertility after C-section should undergo diagnostic and therapeutic hysteroscopy.

3. Advanced imaging techniques, such as expert transvaginal ultrasound, hydrosanography, and MRI, should be used to assess myometrial condition and pregnancy prognosis.

Diagnostic yondashuvlarni optimallashtirish va abdominal tugruq natijasida yuzaga kelgan reproduktiv buzilishlarni bartaraf etish

Nasimova Z.S.

Samarqand

Diagnostic yondashuvlarni optimallashtirish va abdominal tugruq natijasida yuzaga kelgan reproduktiv buzilishlarni bartaraf etish

Qisqa Sarlavha: Abdominal tugruq va diagnostika

Kalit So'zlar: Kesarcha kesish, reproduktiv buzilishlar, gisteroskopiya, bepustlik, operatsiyadan keyingi asoratlarni

So'nggi yillarda global miqyosda, shu jumladan O'zbekiston Respublikasida ham va abdominal tugruqlarning ortib borishi kuzatilmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) tomonidan 1985-yilda ishlab chiqilgan tavsiyalarga ko'ra, kesarcha kesish amaliyotining 10–15% dan ortiq bo'lishi asossizdir. Ammo turli mualliflarning ma'lumotlariga ko'ra, ba'zi muassasalarda bu ko'rsatkich 16.1% dan 56.9% gacha o'zgarib turadi. Kesarcha kesish amaliyotining ortib borishiga sabab bo'lgan omillar ma'lum darajada ob'ektiv bo'lishiga qaramay, uning keng qo'llanilishi ona va bola salomatligi bilan bog'liq ko'plab muammolarni hal qilmadi. Aksincha, bu operatsiyadan keyingi asoratlarni – qon ketishi, shikastlanish, yiringli-yallig'lanish kasalliklari va tromboz holatlari sonining oshishiga sabab bo'ldi. Shuningdek, abdominal tugruqlarning ko'payishi ushbu amaliyot bilan bog'liq asoratlarni, jumladan, bachadon chandiq sohasidagi “nisha” paydo bo'lishini oshiradi.

Tadqiqot maqsadi

Abdominal tugruqdan keyin reproduktiv buzilishlarga duch kelgan ayollarda gisteroskopiyaning tashxis va davolash qiymatini aniqlash.

Tadqiqot dizayni

110 nafar ayol o'rganildi, ular 2018–2022-yillarda Samarqand shahridagi INNOVA xususiy tibbiyot markaziga ikkilamchi bepustlik shikoyati bilan murojaat qilgan. Ularning o'rtacha yoshi $31,2 \pm 2,3$ yil bo'lib, bepustlik muddati o'rtacha $3,6 \pm 1,9$ yilni tashkil etdi.

Usul va natijalar

2018–2022 yillar davomida Samarqand shahridagi INNOVA xususiy tibbiyot markaziga ikkilamchi bepustlik shikoyati bilan murojaat qilgan 110 nafar kesarcha kesish amaliyotidan o'tgan ayollar o'rganildi. Ularning o'rtacha yoshi $31,2 \pm 2,3$ yil (23 dan 38 yoshgacha), bepustlik muddati esa o'rtacha $3,6 \pm 1,9$ yilni tashkil etdi. Kesarcha kesish operatsiyalarining 73,6% (81 ta) shoshilinch tartibda, 26,4% (29 ta) esa rejali ravishda o'tkazilgan. Bir marta kesarcha kesish operatsiyasidan o'tgan ayollar soni 57 (51,8%), ikki marta – 36 (32,7%), uch marta – 17 (15,5%) ni tashkil etdi. Abdominal tugruq uchun sabablar quyidagilar edi: platsentaning erta ajralishi (28,2%), platsenta oldinda joylashuvi (18,2%), og'ir preeklampsiya (15,5%), bosh-chanoq nomutanosibligi (9%) va oldingi operatsiyadan keyingi chandiqlar

sababli utkazilgan operatsiyalar (29%). Operatsiyadan keyingi asoratlarni 83,6% hollarda kuzatildi, jumladan, tugruqdan keyingi endometrit, hematometra, bachadon involutsiyasining sekinlashishi va qorin old devoridagi chandiq nosozligi (26,4%). Barcha bemorlarga bachadon chandiq vizualizatsiyasi va bachadon ichi patologiyalarni aniqlash uchun gisteroskopiya o'tkazildi. 16,4% holatda bachadonning pastki segmentida oqish rangli chandiq chuqurchasi (nisha) aniqlandi. 52,7% bemorlarda bachadon bo'shlig'iga 3–7 sm uzunlikdagi jarrohlik ipak iplari qolib ketganligi aniqlandi. Shuningdek, Asherman sindromi, endometriyal poliplar va chandiqdagi mushak to'qimalarining ajralishi qayd etildi.

Bajarilgan muolajalar

15 nafar bemorda sinexiyalarni kesish usuli va bachadon bo'shlig'ini drenaj qilish amalga oshirildi. 19 nafar bemorda poliplar olib tashlandi va biopsiya orqali gistologik tekshiruv o'tkazildi. 58 nafar ayolda operatsiyadan qolgan chok materiallari kesibchiqarildi. Barcha bemorlarda chok iplarini olib tashlashdan so'ng yallig'lanishga qarshi davolash tayinlandi. Asherman sindromi va endometriyning gipertrofik jarayonlari bo'lgan bemorlarga biopsiya natijalariga ko'ra tegishli gormonal terapiya belgilandi. 52 nafar bemorda “nisha” aniqlanmaganligi sababli, ularga homiladorlikka tayyorgarlik kursi tayinlandi.

Ushbu muolajalardan keyin 92 nafar kuzatilgan bemordan 41 nafarida (44,6%) uch oy ichida o'z-o'zidan homiladorlik kuzatildi. 14 nafar bemorda (34,1%) homiladorlikni saqlash terapiyasi turli davrlarda o'tkazildi. Homiladorlikning barchasi to'liq muddati davomida saqlanib, rejalashtirilgan kesarcha kesish bilan yakunlandi.

Xulosa

1. Kesarcha kesish operatsiyasi yuqori malakali akusher-ginekolog tomonidan barcha standartlarga rioya qilgan holda amalga oshirilishi lozim.

2. Kesarcha kesishdan so'ng ikkilamchi bepustlik rivojlangan ayollarga albatta tashxis va davolash maqsadida gisteroskopiya o'tkazish tavsiya etiladi.

3. Kelajakdagi homiladorlik natijasini oldindan baholash uchun zamonaviy diagnostik metodlar – ekspert transvaginal UTT, gidrosonografiya va MRTdan foydalanish lozim.

Субклинический гипотиреоз как фактор тяжести гипертензивных расстройств у беременных женщин: клинико-лабораторный анализ на примере популяции Андижанской области

Усманова Мохинур Дилшод кизи

Независимый соискатель кафедры акушерства и гинекологии №1 АГМИ
(Андижанский Государственный медицинский институт)

Насирова Феруза Жумабаевна

д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 АГМИ

Якубова Олтиной Абдуганиевна

д.м.н., доцент ФУ и ППВ кафедры акушерство-гинекологии, травматологии-ортопедии и нейрохирургии АГМИ

Аннотация

Субклинический гипотиреоз может быть значимым фактором риска гипертензивных расстройств у беременных. В Андижанской области, эндемичной по йододефициту, субклинический гипотиреоз широко распространён, однако его связь с гипертензивными расстройствами остаётся малоизученной.

Целью исследования была оценка влияния субклинического гипотиреоза на тяжесть гипертензивных расстройств у беременных. Обследованы 88 женщин, стратифицированных по тиреоидному статусу: субклинический гипотиреоз ($n = 46$) и эутиреоз ($n = 42$). Проанализированы анамнестические, клинико-лабораторные, ультразвуковые данные и соматическая симптоматика. Статистическая обработка выполнена в программе R.

Установлены значимые различия по возрасту, частоте тяжёлой преэклампсии, неблагоприятным акушерским исходам, уровням ТТГ, тиреоглобулина и анти-ТПО. При субклиническом гипотиреозе чаще отмечались соматические жалобы, увеличение щитовидной железы и выраженный отёчный синдром.

Полученные данные подтверждают влияние субклинического гипотиреоза на клиническое течение гипертензивных расстройств и подчёркивают необходимость тиреоидного скрининга у беременных в йододефицитных регионах.

Ключевые слова: беременность, субклинический гипотиреоз, гипертензивные расстройства, тиреоидные гормоны, Андижанская область.

Аннотация

Субклиник гипотиреоз ҳомиладор аёлларда гипертензив ҳолатлар ривожланишининг муҳим хавф омилларидан бири бўлиши мумкин. Йод танқислиги эндемик бўлган Андижон вилоятида субклиник гипотиреоз кенг тарқалган бўлиб, унинг гипертензив ҳолатлар билан боғлиқлиги ҳанузгача етарлича ўрганилмаган.

Тадқиқотнинг мақсади субклиник гипотиреознинг ҳомиладорликдаги гипертензив ҳолатларнинг оғирлигига таъсирини баҳолаш. Ушбу мақсадда териоид ҳолати бўйича стратификация қилинган 88 нафар ҳомиладор аёл текширилди: Субклиник гипотиреоз ($n = 46$) ва эутиреоз ($n = 42$). Анамнез, клиник-лаборатор, ультратовуш текширувлари ва соматик шикоятлар таҳлил қилинди. Статистик таҳлил R дастурида амалга оширилди.

Ёш, оғир преэклампсия ҳолатлари, ноқулай акушерлик тугашлари, ТТГ, тиреоглобулин ва анти-ТПО даражаларида сезиларли фарқлар аниқланди. Субклиник гипотиреоз гуруҳида териоид беи ҳажмининг ошиши, ёрқин соматик аломатлар ва шиш синдроми кўпроқ кузатилди.

Олинган натижалар субклиник гипотиреознинг гипертензив ҳолатларга клиник кечига таъсирини тасдиқлайди ва йод танқислиги мавжуд ҳудудларда ҳомиладор аёлларда териоид скринингини ўтказиш зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: ҳомиладорлик, субклиник гипотиреоз, гипертензив бузилишлар, териоид гормонлар, Андижон вилояти.

Annotation

Subclinical hypothyroidism may represent a significant risk factor for hypertensive disorders during pregnancy. In the Andijan region, which is endemic for iodine deficiency, subclinical hypothyroidism is widespread; however, its association with hypertensive disorders remains insufficiently explored.

This study aimed to evaluate the impact of subclinical hypothyroidism on the severity of hypertensive disorders in pregnant women. A total of 88 women with hypertensive disorders were examined and stratified by thyroid status: subclinical hypothyroidism ($n = 46$) and euthyroidism ($n = 42$). Anamnestic, clinical, laboratory, ultrasound data, and somatic symptoms were analyzed. Statistical processing was performed using the R program.

Significant differences were identified between the groups in terms of age, frequency of severe preeclampsia, adverse obstetric outcomes, and levels of TSH, thyroglobulin, and anti-TPO antibodies. Women with subclinical hypothyroidism more frequently reported somatic symptoms, thyroid enlargement, and pronounced edema syndrome.

The findings confirm the impact of subclinical hypothyroidism on the clinical course of hypertensive disorders and underscore the importance of thyroid screening in pregnant women living in iodine-deficient regions.

Keywords: pregnancy, subclinical hypothyroidism, hypertensive disorders, thyroid hormones, Andijan region.

Гипертензивные расстройства (ГР) при беременности остаются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости. По данным ВОЗ, они встречаются в среднем у 10% беременных, причём в странах с низким и средним уровнем дохода этот показатель может превышать 17% [1, 2, 3].

Во время беременности происходят выраженные гормональные перестройки, включая изменения в функции щитовидной железы. Даже субклинические формы её дисфункции, такие как субклинический гипотиреоз (СГ), могут нарушать гормональный гомеостаз и способствовать развитию осложнений, включая преэклампсию [4, 5]. СГ характеризуется повышением ТТГ при нормальном уровне свободного Т4 и рассматривается как один из факторов сосудистой дисфункции.

В Узбекистане, особенно в йоддефицитных регионах, распространённость СГ среди беременных оценивается в пределах 7–15%, а в Андижанской области — около 12% [6, 7]. Несмотря на меры по профилактике йоддефицита, охват йодной профилактикой остаётся недостаточным.

Андижанская область — эндемичный регион по йоддефициту, что обуславливает высокую частоту СГ среди женщин репродуктивного возраста. Однако взаимосвязь между СГ и гипертензивными осложнениями беременности в данном регионе остаётся недостаточно изученной.

Учитывая многофакторный характер риска ГР, включая эндокринные, генетические, экологические и социальные аспекты, особую актуальность приобретает изучение роли СГ в развитии гипертензивных состояний. Это необходимо для повышения эффективности диагностики, профилактики и ведения беременности в условиях регионального йоддефицита.

Цель исследования — оценить влияние СГ на возникновение и течение гипертензивных расстройств у беременных в Андижанской области.

Методы исследования: С ноября 2022 по апрель 2023 года в Андижанском филиале Республиканского специализированного научно-практического цен-

тра здоровья матери и ребёнка проведено случайное контрольное исследование среди беременных с гипертензивными расстройствами (ГР).

Критерии включения и исключения: включались женщины 18–40 лет, с одноплодной беременностью, у которых ГР была диагностирована после 20-й недели. Исключались случаи хронической гипертензии ($N=88$).

Сбор данных: данные собирались с помощью онлайн-анкеты на платформе KoBoToolbox, включавшей социально-демографические, клинические и лабораторные параметры.

В рамках комплексного обследования пациенткам проводились доплерометрия плода и щитовидной железы, клинический осмотр с оценкой соматического статуса, а также лабораторные исследования. На вторые сутки госпитализации осуществлялся забор венозной крови натощак для последующего определения уровней тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), тиреоглобулина, антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и антител к тиреоглобулину (анти-ТТГ).

Диагностика СГ и гипертензии проводилась по национальным протоколам Минздрава РУз [7, 8]. СГ диагностировался при ТТГ ($>4,2$ мкМЕ/мл) и нормальном Т4 ($10,3$ – $24,5$ пмоль/л) в сочетании с повышенным анти-ТПО (>18 МЕ/мл). ГР устанавливалась при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. без протеинурии, преэклампсия — при наличии протеинурии $\geq 0,3$ г/л, тяжёлая форма — при АД $\geq 160/110$ мм рт. ст. и признаках органной дисфункции.

Исследование было одобрено Этической комиссией Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (№1684/6-1 от 27.09.2022)

Статистический анализ: Обработка данных выполнялась в среде R (v.4.2.1) с использованием пакетов tidyverse, rio, here. Для оценки различий применялись χ^2 -критерий, точный тест Фишера, критерий Уил-Коксона. Уровень значимости установлен на $p < 0,05$;

Результаты. По результатам тиреоидного профиля и консультации с эндокринологом участницы с ГР

были распределены на группы: с СГ, ($n = 46$) и с эутиреозом ($n = 42$).

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия по возрасту и формам ГР. Женщины с СГ были моложе ($27,0 [23,0-32,0]$ лет), чем пациентки с эутиреозом ($31,0 [25,0-35,0]$ лет; $p = 0.048$), что может отражать более раннюю манифестацию тиреоидной дисфункции. Структура гипертензивных состояний также различалась ($p = 0.01$): в группе эутиреоза чаще диагностировались ГР (28%) и преэклампсия умеренной степени (49%), тогда как при СГ преобладала тяжёлая преэклампсия (55% по сравнению с 23%). Это может свидетельствовать о большей выраженности сосудистых нарушений при тиреоидной дисфункции.

Социально-демографические параметры (образование, занятость, место проживания) различий не выявили ($p > 0.05$), что указывает на отсутствие их влияния на развитие СГ в данной выборке (таблица 1).

Таблица 1
Социально-демографические и клинические характеристики пациенток с СГ и эутиреозом

Характеристика	Гипотиреоз N = 46 ¹	Эутиреоз N = 42 ¹	p-value ²
Возраст	27.0 (23.0, 32.0)	31.0 (25.0, 35.0)	0.048
Диагноз			0.010
ГАГ	8 (16%)	11 (28%)	
ПЭ умеренной степени	14 (29%)	19 (49%)	
ПЭ тяжелой степени	27 (55%)	9 (23%)	
Образование			0.5
высшее	8 (17%)	5 (12%)	
среднее	38 (83%)	37 (88%)	
Занятость			0.2
домохозяйка	36 (78%)	30 (71%)	
работает	4 (8.7%)	9 (21%)	
студент	6 (13%)	3 (7.1%)	
Место проживания			0.6
город	5 (11%)	6 (14%)	
село	41 (89%)	36 (86%)	

¹n (%); Median (Q1, Q3)

²Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

У женщин с СГ чаще отмечались осложнённые исходы предыдущих беременностей (68% против 7,3% при эутиреозе; $p < 0.001$), что может свидетельствовать о связи между тиреоидной дисфункцией и повышенным риском акушерских осложнений.

Распределение токсикоза по триместрам также различалось ($p = 0.035$): при СГ симптомы чаще сохранялись во II (34%) и III триместрах (3%), тогда как при эутиреозе токсикоз преимущественно ограничивался первым триместром (50%). Частота хирургических вмешательств в анамнезе была ниже у женщин с СГ (24% против 52%; $p = 0.006$), что может отражать как особенности выборки, так и возможное влияние тиреоидного статуса на общую соматическую нагрузку и частоту оперативных вмешательств (таблица 2).

Таблица 2
Акушерский анамнез и течение беременности у пациенток с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом

Характеристика	Гипотиреоз N = 46 ¹	Эутиреоз N = 42 ¹	p-value ²
СОРП в предыдущей беременности	28 (68%)	3 (7.3%)	<0.001
Токсикоз в период беременности			0.035
I триместре	15 (52%)	13 (50%)	
I-II триместре	10 (34%)	5 (19%)	
II триместре	2 (7%)	0 (0%)	
III триместре	1 (3%)	0 (0%)	
Операции в анамнезе	11 (24%)	22 (52%)	0.006

¹n (%);

²Pearson's Chi-squared test

Женщины с СГ достоверно чаще предъявляли жалобы на тошноту (67% и 40%; $p = 0.014$), усталость (82% и 62%; $p = 0.034$), выпадение волос (67% и 45%; $p = 0.044$), метеоризм (58% и 33%; $p = 0.022$), сухость кожи (89% и 71%; $p = 0.040$), ожирение (80% и 55%; $p = 0.012$) и ломкость ногтей (53% и 9,5%; $p < 0.001$) по сравнению с пациентками с эутиреозом. Эти симптомы, вероятно, обусловлены замедлением метаболических процессов, снижением активности митохондрий, нарушением цикла роста волос, изменениями водного баланса кожи и замедлением перистальтики кишечника, что характерно для гипотиреоидных состояний.

В то же время различия по таким жалобам, как головокружение (41% и 36%), агрессивность (20% и 21%), снижение памяти (33% и 29%), головная боль (37% и 31%) и наличие симптомов до беременности (22% и 24%), статистически значимыми не были ($p > 0.05$), что указывает на их неспецифический характер в отношении тиреоидного статуса (таблица 3).

Таблица 3
Частота клинических симптомов у пациенток с СГ и эутиреозом

Характеристика	Гипотиреоз N = 46 ¹	Эутиреоз N = 42 ¹	p-value ²
Тошнота	30 (67%)	17 (40%)	0.014
Усталость	37 (82%)	26 (62%)	0.034
Головокружение	25 (56%)	17 (40%)	0.2
Выпадение волос	30 (67%)	19 (45%)	0.044
Метеоризм	26 (58%)	14 (33%)	0.022
Агрессивность	34 (76%)	33 (79%)	0.7
Сухость кожи	40 (89%)	30 (71%)	0.040
Ожирение	36 (80%)	23 (55%)	0.012
Снижение памяти	38 (84%)	28 (67%)	0.053
Головная боль	27 (60%)	17 (40%)	0.069
Ломкость ногтей	24 (53%)	4 (9.5%)	<0.001
Наличие симптомов до беременности	13 (28%)	10 (24%)	0.6

¹n (%)

²Pearson's Chi-squared test

Межгрупповой анализ выявил статистически значимые различия по уровню тиреоглобулина, ТТГ, анти-ТПО и анти-ТГ. При этом показатели свободных и общих фракций Т3 и Т4 оставались стабильными, что свидетельствует о компенсированном характере тиреоидной дисфункции при СГ.

Уровень тиреоглобулина был выше у пациенток с СГ (61 [38–87]) по сравнению с эутиреозом (44 [17–67]; $p = 0.050$), что может отражать гиперплазию тиреоцитов и компенсаторное ремоделирование ткани железы. Несмотря на одинаковую медиану анти-ТПО (3 МЕ/мл), различие в распределении значений оказалось значимым (интерквартильный размах: [3–5] при СГ и [2–6] при эутиреозе; $p = 0.042$), что может свидетельствовать об усилении аутоиммунной активности при СГ. Наиболее выраженное различие зафиксировано по ТТГ: у женщин с СГ — 4.42 [3.68–5.84], при эутиреозе — 1.60 [1.01–2.28] ($p < 0.001$), что указывает на компенсаторную стимуляцию гипотиза в условиях начального дефицита тиреоидных гормонов. Уровни свободного и общего Т3 и Т4 не различались статистически ($p > 0.1$), что подтверждает сохранённую гормональную продукцию.

Совокупность изменений — повышение ТТГ, тиреоглобулина и отклонения в аутоантителах — может рассматриваться как ранний маркер начальной перестройки оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа (таблица 4).

Таблица 4
Уровни гормонов ЩЖ
и аутоантител при СГ и эутиреозе

Характеристика	Гипотиреоз N = 46 ¹	Эутиреоз N = 42 ¹	p-value ²
тиреоглобулин	61 (38, 87)	44 (17, 67)	0.050
анти – ТПО	3 (3, 5)	3 (2, 6)	0.042
cT3	0.34 (0.18, 0.64)	0.31 (0.21, 0.51)	>0.9
cT4	7.92 (7.15, 9.00)	7.86 (6.95, 9.09)	>0.9
oT3	6.47 (4.85, 9.11)	6.50 (4.47, 8.39)	0.9
oT4	111 (97, 118)	110 (101, 123)	0.8
ТТГ	4.42 (3.68, 5.84)	1.60 (1.01, 2.28)	<0.001
анти – ТГ	0 (0, 4)	2 (0, 8)	0.2

¹ Медиана (межквартильный размах)

² Крассела-Уоллис u-test

У женщин с СГ чаще выявлялись изменения щитовидной железы по данным УЗИ: увеличение её объёма отмечено у 78% пациенток, тогда как при эутиреозе — у 57% ($p = 0.03$). Нормальные размеры чаще наблюдались в группе с сохранённой функцией щитовидной железы (43% и 22% соответственно), что может указывать на компенсаторную гиперплазию при СГ.

Различалась и консистенция железы: плотная структура встречалась у 21% женщин с СГ и у 10% — при эутиреозе. Напротив, нормальная консистенция преобладала при эутиреозе (83% против 63%; $p = 0.047$), что может свидетельствовать о фиброзно-воспалительных изменениях при аутоиммунных процессах.

Отёчный синдром оказался более выраженным при СГ ($p < 0.001$). Все пациентки этой группы име-

ли различные формы отёков, в то время как в группе эутиреоза их отсутствие зафиксировано у 31% женщин. Отеки нижних конечностей наблюдались у 59% при СГ и у 29% при эутиреозе, генерализованные — у 13% и 9.5% соответственно. Эти проявления могут отражать задержку жидкости и нарушение водно-электролитного баланса, характерные для гипотиреоидных состояний (таблица 5).

Таблица 5
Морфологические характеристики щитовидной
железы и частота отеков у пациенток
с СГ и эутиреозом

Характеристика	Гипотиреоз N = 46 ¹	Эутиреоз N = 42 ¹	p-value ²
УЗИ щитовидной железы			0.03
без увеличения	10 (22%)	18 (43%)	
увеличенная	36 (78%)	24 (57%)	
Консистенция щитовидной железы			0.047
мягкая	9 (19%)	2 (6.9%)	
нормальная	36 (63%)	24 (83%)	
твёрдая	12 (21%)	3 (10%)	
Отёки			<0.001
без отеков	0 (0%)	13 (31%)	
в верхних конечностях	0 (0%)	1 (2.4%)	
в нижних конечностях	27 (59%)	12 (29%)	
в нижних и верхних конечностях	11 (24%)	10 (24%)	
в нижних конечностях			
в области лица	1 (2.2%)	1 (2.4%)	
в области лица	1 (2.2%)	1 (2.4%)	
тотальный	6 (13%)	4 (9.5%)	

¹n (%)

²Fisher's exact test;

Pearson's Chi-squared test

Между пациентками с СГ и эутиреозом выявлены статистически значимые различия по ряду лабораторных параметров. Уровень протеинурии был выше при СГ — 0.12 [0.05–0.26] г/л против 0.03 [0.03–0.10] г/л при эутиреозе ($p = 0.003$), что может указывать на нарушение почечной фильтрации на фоне эндотелиальной дисфункции. Распределение групп крови также различалось ($p = 0.032$): при СГ чаще встречались вторая (52%) и третья (28%) группы, тогда как у женщин с эутиреозом преобладала первая (31% против 13%). Возможная связь с тиреоидным статусом требует дальнейшего изучения. Наличие слизи в моче чаще регистрировалось при эутиреозе — 88% против 67% при СГ ($p = 0.021$), что может отражать особенности работы мочевыделительной системы или различия в метаболических процессах.

Другие биохимические показатели (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, фибриноген) значимых различий между группами не показали ($p > 0.05$), что подтверждает стабильность системного обмена на фоне компенсированного течения СГ (таблица 6).

Таблица 6
Лабораторные показатели и распределение групп крови у пациенток с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом

Характеристика	Гипотиреоз N = 46 ¹	Эутиреоз N = 42 ¹	p-value ²
Протеинурия	0.12 (0.05, 0.26)	0.03 (0.03, 0.10)	0.003
Анализ на R-фактор			0.3
отрицательный	6 (13%)	2 (4.8%)	
положительный	40 (87%)	40 (95%)	
Группа крови			0.032
I	6 (13%)	13 (31%)	
II	24 (52%)	19 (45%)	
III	13 (28%)	4 (9.5%)	
IV	3 (6.5%)	6 (14%)	
Мочевина	8.26 (7.25, 9.10)	7.99 (7.27, 8.85)	0.3
Креатинин	99 (86, 114)	95 (79, 106)	0.4
Билирубин общий	18.6 (17.5, 19.8)	17.9 (15.5, 18.5)	0.14
Связанный билирубин	7.1 (2.9, 16.3)	3.9 (0.0, 15.6)	0.5
Свободный билирубин	14.6 (3.1, 17.0)	11.0 (2.1, 16.8)	0.4
АЛТ	0.57 (0.46, 0.67)	0.55 (0.48, 0.65)	0.8
АСТ	0.48 (0.45, 0.55)	0.46 (0.43, 0.54)	0.2
Фибриноген	3.33 (3.10, 3.99)	3.55 (2.73, 4.33)	0.4
Слизь	31 (67%)	37 (88%)	0.021

¹n (%); Median (Q1, Q3)

²Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

Обсуждения

В данном исследовании выявили статистически значимые различия между беременными с СГ и эутиреозом по возрасту, тяжести гипертензивных расстройств, клиническим симптомам и лабораторно-инструментальным показателям.

Пациентки с СГ были моложе, у них чаще наблюдались тяжёлые формы преэклампсии. Эти данные

согласуются с работами Casey et al. (2005) и Wilson et al. (2012), где СГ ассоциировался с повышенным риском преэклампсии [9,10]. Социально-демографические факторы не оказали влияния на развитие СГ, что подтверждается региональными данными по Центральной Азии [11]. Анамнестически при СГ чаще отмечались осложнённые исходы предыдущих беременностей, что соответствует выводам Gietka-Czernel et al. (2021) [12]. Симптомы токсикоза сохранялись дольше, хирургические вмешательства в анамнезе встречались реже. Подобные клинические особенности требуют дальнейшего изучения.

У женщин с СГ достоверно чаще регистрировались соматические жалобы: тошнота, утомляемость, выпадение волос, сухость кожи, ожирение, ломкость ногтей. Эти проявления типичны для гипотиреозных состояний и подтверждаются результатами Nazargou et al. (2019) [13]. Неспецифические симптомы (головокружение, агрессивность и др.) не отличались по частоте между группами. Гормональный профиль демонстрировал повышение ТТГ, тиреоглобулина и аутоантител при СГ на фоне стабильных уровней Т3 и Т4, что указывает на компенсированное течение тиреоидной дисфункции. Эти данные согласуются с литературными источниками [14].

По данным УЗИ, у пациенток с СГ чаще отмечались увеличение объёма железы и плотная консистенция, что может быть связано с аутоиммунными процессами. Также у них значительно чаще наблюдался отёчный синдром, что подтверждает данные MSD Manual о задержке жидкости при гипотиреозе [15]. Лабораторно у женщин с СГ регистрировался повышенный уровень протеинурии, возможный маркер эндотелиальной дисфункции, что ранее было описано в работах по мембранозной нефропатии [16]. Различия в распределении групп крови и наличии слизи в моче требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, СГ у беременных ассоциирован с неблагоприятными акушерскими и клинико-лабораторными характеристиками. Результаты подчёркивают необходимость включения тиреоидного мониторинга в протоколы ведения беременности, особенно в йоддефицитных регионах.

Список использованной литературы:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics & Gynecology, vol. 133, no. 1, 2019, pp. e1-e25
2. J. Podymow and T. August, "Hypertensive Disorders in Pregnancy," Adv. Chronic Kidney Dis., vol. 18, no. 2, pp. 146-154, 2011
3. World Health Organization, "WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia," 2011. [Online]. Available:
4. A. Stagnaro-Green et al., "Thyroid Hormones and Pregnancy: Implications for Hypertensive Disorders," J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 96, no. 10, pp. 2784-2792, 2011.
5. B. M. Casey, et al., "Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes," Obstet. Gynecol., vol. 107, no. 2, Part 1, pp. 337-341, 2006
6. Абдураззакова Дилбар Содиковна, Камолдинов Рахимжон Камолдинович, Нишанова Малика Санжаровна, и Умурзакова Рахилахон Закировна. Субклинический гипотиреоз у женщин в Андижанской области. Национальная ассоциация ученых, № 74-2, 2021, сс. 22-25. <https://cyberleninka.ru/article/n/subklinicheskiy-gipotireoz-u-zhenschin-v-andizhanskoy-oblasti/viewer>
7. Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. Национальное исследование здоровья: нарушения функции щитовидной железы. Ташкент, 2020.

8. Национальный клинический протокол Артериальная гипертензия во время беременности. Ташкент, 2021. URL: <https://uzaig.uz/medias/media/other/266/arterial-gipertenziya.pdf>
9. Национальные клинические протоколы по нозологии Гипотиреоз. Ташкент, 2024. URL: <https://gov.uz/ru/ssv/sections/view/11606>.
10. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):239-45. doi: 10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22. PMID: 15684146.
11. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012 Feb;119(2 Pt 1):315-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e318240de6a. PMID: 22270283.
12. World Health Organization. (2007)э. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers, 3rd ed. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/43781> .
13. Gietka-Czernel M, Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2021 Mar 30;131(3):266-275. doi: 10.20452/pamw.15626. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32975922.
14. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Oct;300(4):805-819. doi: 10.1007/s00404-019-05245-2 Epub 2019 Aug 10. PMID: 31399840.
15. Mediasphera.ru. Антитела к ТПО и ТГ при беременности. 2020.
16. MSD Manual. Hypothyroidism in Pregnancy.
17. Internist.ru. Нарушение функции щитовидной железы у пациентов с первичной мембранозной нефропатией.

Rezus-immunizatsiyaning dolzarb jihatlarini va uni korreksiya qilish usullari

Xamdamova D. S.,

tayanch doktorant

Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Toshkent, O'zbekiston

Annotatsiya

Rezus immunizatsiyasi akusherlikda jiddiy muammo bo'lib, homila va yangi tug'ilgan chaqaloqlarda gemolitik kasallik rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Eng og'ir holatlarda bachadon ichidagi anemiya rivojlanadi va perinatal o'limni kamaytirish uchun ilg'or invaziv va invaziv bo'lmagan usullar yordamida erta tashxis qo'yishni talab etadi. Immunoglobulin terapiyasi, ayniqsa plazmaferez va bachadon ichidagi qon quyish (BIQQ) bilan birgalikda qo'llanganda, invaziv muolajalarga bo'lgan ehtiyojni kamaytirishga yordam beradi. O'z vaqtida tashxis qo'yish va profilaktik anti-Rezus immunoglobulin qo'llash rezus manfiy bo'lgan homilador ayollarda rezus immunizatsiyasining ehtimolini sezilarli darajada kamaytiradi.

Tadqiqot maqsadi. Rezus-immunizatsiya davolashda immunoglobulin terapiyasi va plazmaferez samaradorligini o'rganish, shuningdek, homilaning anemiyasini bartaraf etish uchun homila ichi qon quyish (IQQ) usulini baholash.

Usullar. Tadqiqotga rezus-immunizatsiya tashxisi tasdiqlangan homilador ayollar kiritilib, ularga immunoglobulin terapiyasi, plazmaferez yoki IQQ qo'llanildi.

Davolash samaradorligi anti-D antitana titrlarining dinamikasi, o'rta miya arteriyasi (MCA-PSV) dopplerometriya ko'rsatkichlari va neonatal natijalar asosida baholandi.

Natijalar. Immunoglobulin terapiyasi va plazmaferez sensibilizatsiyalangan homilador ayollarda anti-D antitanachalar titrini kamaytirishda samarali usullar hisoblanadi. Bachadon ichidagi qon quyish esa og'ir darajadagi homila anemiyasini davolashning eng samarali usuli bo'lib qolmoqda. Ushbu usullarning maqbul tarzda qo'llanilishi noxush perinatal oqibatlar xavfini sezilarli darajada kamaytirishga imkon beradi.

Xulosa. Immunoglobulin terapiyasi va plazmaferez sensibilizatsiyalangan homilador ayollarda anti-D antitana titrlarini kamaytirishda samarali usullardir. Og'ir anemiyani bartaraf etishda esa intrauterin qon quyish eng samarali usul hisoblanadi. Ushbu muolajalarni optimal qo'llash perinatal natijalarni yaxshilash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: rezus immunizatsiyasi, homilaning gemolitik kasalligi, intrauterin qon quyish, immunoglobulin terapiyasi, plazmaferez.

Current aspects of rh immunization and methods of its management

Xamdamova D. S.

Basic PhD student

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health

Tashkent, Uzbekistan

Annotatsiya

Rh immunization represents a serious problem in obstetrics that can lead to the development of hemolytic disease of the fetus and newborn. In the most severe cases, intrauterine anemia develops, necessitating early diagnosis using advanced invasive and non-invasive methods to reduce perinatal mortality. Immunoglobulin therapy, especially when combined with plasmapheresis and intrauterine blood transfusion (IUT), helps reduce the need for invasive procedures. Timely diagnosis and preventive administration of anti-Rh immunoglobulin significantly decrease the likelihood of Rh immunization in pregnant women with a negative Rh factor.

Objective. To assess the effectiveness of immunoglobulin therapy and plasmapheresis in treating Rhesus immunization, as well as to evaluate intrauterine blood transfusion (IUT) as a key method for correcting fetal anemia.

Methods. The study included pregnant women with confirmed Rhesus immunization who underwent

immunoglobulin therapy, plasmapheresis, or IUT. Treatment effectiveness was evaluated based on changes in anti-D antibody titers, middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV) measurements, and neonatal outcomes.

Results. Immunoglobulin therapy and plasmapheresis are effective methods for reducing anti-D antibody titers in sensitized pregnant women. Intrauterine blood transfusion remains the most effective approach for managing severe fetal anemia. An optimal combination of these methods can significantly reduce the risk of adverse perinatal outcomes.

Conclusion. Immunoglobulin therapy and plasmapheresis are effective in reducing anti-D antibody titers in sensitized pregnant women. Intrauterine blood transfusion remains the most effective intervention for correcting severe fetal anemia. The optimal combination of these methods helps to minimize adverse perinatal outcomes.

Key words: Rhesus immunization, hemolytic disease of the fetus, intrauterine blood transfusion, immunoglobulin therapy, plasmapheresis

Актуальные аспекты резус-иммунизации и методы её коррекции

Хамдамова Д. С.

Базовый докторант

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка
Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Резус-иммунизация представляет собой серьёзную проблему в акушерстве, которая может привести к развитию гемолитической болезни плода и новорождённого. В наиболее тяжёлых случаях возникает внутриутробная анемия, что требует ранней диагностики с использованием передовых инвазивных и неинвазивных методов для снижения перинатальной смертности. Иммуноглобулиновая терапия, особенно при комбинировании с плазмаферезом и внутриутробным переливанием крови (ВПК), позволяет сократить необходимость в инвазивных процедурах. Своевременная диагностика и профилактическое применение антирезус-иммуноглобулина суще-

ственно снижают вероятность резус-иммунизации у беременных женщин с отрицательным резус-фактором.

Заключение. Иммуноглобулиновая терапия и плазмаферез доказали свою эффективность в снижении уровня анти-D антител у sensibilized беременных. Внутриутробное переливание крови по-прежнему является ведущим методом лечения тяжёлой анемии плода. Грамотное сочетание данных подходов позволяет значительно снизить риск неблагоприятных перинатальных исходов.

Ключевые слова: Резус-иммунизация, гемолитическая болезнь плода, внутриутробное переливание крови, иммуноглобулиновая терапия, плазмаферез

Введение

Резус-иммунизация представляет собой актуальную проблему в современной акушерской практике, поскольку она может привести к развитию гемолитической болезни плода и новорождённого. В наиболее тяжёлых случаях формируется внутриутробная анемия, что требует пристального внимания и ранней диагностики с использованием передовых инвазивных и неинвазивных методов, направленных на снижение показателей перинатальной смертности. Эффективным подходом в лечении гемолитической болезни плода является иммуноглобулиновая терапия, особенно при её комбинации с плазмаферезом и внутриутробным переливанием крови (ВПК). Данный подход позволяет значительно уменьшить необходимость проведения инвазивных процедур. Своевременная диагностика и профилактическое введение антирезус-иммуноглобулина способствуют существенному снижению частоты развития резус-иммунизации у беременных женщин с отрицательным резус-фактором [4].

Патофизиология резус-иммунизации. Основой резус-иммунизации является иммунологический конфликт, возникающий при несовместимости резус-фактора крови матери и плода. В результате этого антитела, вырабатываемые организмом матери, атакуют эритроциты плода, вызывая их гемолиз и последующее развитие анемии. При тяжёлом течении заболевания анемия приводит к появлению водянки плода, развитию сердечной недостаточности и внутриутробной гибели [5]. Важным диагностическим методом для оценки степени выраженности анемии плода является измерение пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (MCA-PSV).

Основные критерии иммуноглобулиновой терапии при гемолитической болезни плода (ГБП).

Показания к проведению. Высокий титр материнских анти-D антител ($\geq 1:32$) в сочетании с прогрес-

сирующей анемией плода; показатель пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (MCA-PSV) выше 1,5 МоМ, свидетельствующий о тяжёлой анемии; наличие признаков водянки плода (гидропса) по данным ультразвукового исследования; ситуации, при которых внутриутробное переливание крови (ВПК) невозможно или связано с высоким риском; применение в качестве альтернативного или вспомогательного метода для снижения частоты ВПК.

Дозировка и схема введения. Стандартная дозировка внутривенного иммуноглобулина (IVIg) составляет 1 г/кг массы тела, вводится внутривенно в течение 2–5 дней. В тяжёлых случаях возможно повторное введение с интервалом в 2–4 недели. Инфузия препарата осуществляется медленно, примерно за 6–8 часов, с целью профилактики побочных реакций.

Механизм действия. Иммуноглобулин связывается с Fc-рецепторами иммунных клеток матери, уменьшая продукцию анти-D антител. Он также конкурентно блокирует неонатальный Fc-рецептор (FcRn) на плаценте, что ведёт к снижению трансплацентарного переноса антител и, соответственно, уменьшает степень гемолиза эритроцитов плода.

Эффективность. Исследования демонстрируют, что использование IVIg сокращает необходимость во ВПК, снижает выраженность анемии у плода и позволяет отсрочить или избежать внутриутробных переливаний, особенно на ранних этапах беременности. Кроме того, терапия способствует снижению риска развития неонатальной гемолитической болезни и уменьшает потребность в постнатальных обменных трансфузиях. Противопоказания. Аллергические реакции на компоненты иммуноглобулинов, наличие тромбофилии или состояния гиперкоагуляции, поскольку IVIg способен увеличивать риск тромбозов, а также тяжёлые заболевания почек из-за почечного метаболизма иммуноглобулинов.

Побочные эффекты. Лёгкие побочные реакции включают головную боль, озноб, повышение температуры и тошноту. В редких случаях могут развиваться гиперкоагуляция, аллергические реакции и анафилактический шок.

Перспективы. В настоящее время проводятся исследования Nirocalimab, моноклонального антитела, которое блокирует неонатальный Fc-рецептор (FcRn) и предотвращает трансплацентарный перенос материнских антител к плоду.

Плазмаферез при резус-иммунизации. Плазмаферез — это процедура, при которой из крови удаляется плазма, содержащая антитела, с последующим замещением её другими растворами. Это позволяет снизить концентрацию резус-антител до безопасного уровня. Показаниями для плазмафереза являются наличие и рост титра антител во время беременности или их присутствие на этапе планирования беременности, особенно у пациенток с резус-конфликтом в анамнезе. Стандартный курс состоит из 3–5 процедур, при которых удаляется 25–30% циркулирующей плазмы с последующим замещением кристаллоидными растворами. Во время беременности плазмаферез проводится при титре резус-антител выше 1:16–1:32, независимо от срока беременности. За один сеанс удаляется от 25% до 50% плазмы, с возможным применением альбумина и свежзамороженной плазмы в качестве замещающих растворов. Эффективность процедуры оценивается по снижению титра антител ниже уровня 1:16.

Преимущества плазмафереза. Процедура позволяет быстро снизить титр антител, уменьшить степень анемии у плода, улучшить прогноз беременности и снизить необходимость проведения инвазивных вмешательств.

Показания к внутриутробному переливанию крови (ВПК). Тяжёлая анемия плода (гемоглобин ниже 7 г/дл), наличие признаков водянки плода, выявленных при ультразвуковом исследовании, и уровень пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (MCA-PSV) выше 1,5 МоМ [6].

Методика проведения процедуры. Внутриутробное переливание крови выполняется под ультразвуковым контролем с введением донорской крови через пупочную вену или интраперитонеальным путём. Для процедуры оптимальна лейкофильтрованная и облучённая эритроцитарная масса [8]. Обычно требуется серия процедур с интервалами 2–3 недели до достижения плодом лёгочной зрелости или массы тела около 2000 г [2].

Преимущества использования лейкофильтрованной и облучённой крови.

Лейкофильтрация. Удаление лейкоцитов существенно снижает риск иммунной реакции, развития воспалительных реакций у плода и передачи внутриклеточных вирусов. Также уменьшается вероятность развития трансплантационно-ассоциированного заболевания «трансплантат против хозяина» (GVHD).

Облучение крови. Эта процедура обеспечивает уничтожение активных лимфоцитов, предотвращая иммунологические осложнения и уменьшая вероятность развития трансплантационного иммунного ответа. Кроме того, облучение снижает риск передачи цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), что особенно важно при внутриутробных трансфузиях.

Клинические результаты и прогноз. Анализ клинических случаев демонстрирует эффективность плазмафереза и иммуноглобулиновой терапии в снижении титра резус-антител и профилактике осложнений, ассоциированных с резус-иммунизацией. Однако выбор метода терапии и его применение должны проводиться индивидуально, учитывая состояние беременной женщины и плода, а также динамику изменения титра антител.

Заключение. Применение плазмафереза и иммуноглобулиновой терапии является перспективным и важным направлением в современной акушерской практике, существенно снижающим риск возникновения гемолитической болезни плода и улучшающим перинатальные результаты. Внедрение программ скрининга и своевременной профилактики позволяет значительно уменьшить частоту тяжёлых форм резус-иммунизации.

Список использованной литературы:

1. Ветров В. В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. — СПб., 2008. — С. 65–72.
2. Mosgorzdrav (2023). Внутриутробные гемотрансфузии: современные подходы. Департамент здравоохранения Москвы.
3. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. — М., 2004. — С. 10–52, 129–135.
4. SJDH Barcelona (2023). Внутриутробная анемия плода. Hospital Sant Joan de Deu Barcelona.
5. Deka, D., & Dadhwal, V. (2017). Intrauterine fetal transfusion for severe fetal anemia: 8 years' experience at a tertiary care center. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(2), 317–323.
6. Mari, G., Norton, M. E., Stone, J., Berghella, V., Sciscione, A., Tate, D., & Deka, D. (2020). Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series # 47: Management of fetal anemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(6), B2–B13.
7. Murray, N. A., & Roberts, I. A. (2007). [Статья]. // *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*, 92, F83–F88.
8. Zwiers, C., van Kamp, I. L., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2018). Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn—review on current management and outcome. *Expert Review of Hematology*, 11(9), 727–737.

Оптимизация подходов к диагностике и лечению аномальных маточных кровотечений, связанных с овуляторной дисфункцией, в контексте фертильности женщин

Абраева Н. Н., Шукуров Ф. И.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Введение. Овуляторная дисфункция часто выступает в качестве основного механизма развития аномального маточного кровотечения (АМК), приводя к серьезным последствиям для репродуктивного здоровья женщин, включая снижение фертильности и возникновение проблем с зачатием [1-5].

Цель исследования заключается в разработке и внедрении комплексного подхода к диагностике и лечению аномальных маточных кровотечений, связанных с овуляторной дисфункцией, с акцентом на их влияние на репродуктивное здоровье женщин.

Материал и методы. В исследование было включено 110 женщин, с АМК, связанными с овуляторной дисфункцией. Из них, I группа (основная) состояла 60 женщин раннего репродуктивного возраста с АМК, II группа (основная) — состояла из 50 женщин позднего репродуктивного возраста с АМК, связанными с овуляторной дисфункцией. Группу контроля составили 40 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Результаты. Исследования гормонального профиля показали, что у 70% женщин основной группы уровень эстрадиола составил 480 пг/мл, что на 20% выше верхней границы нормы (400 пг/мл). Уровень прогестерона у 65% женщин раннего репродуктивного возраста составил 0,5 нг/мл, а у 55% женщин позднего репродуктивного возраста — 0,7 нг/мл, что ниже нормального диапазона. У большинства пациенток уровень тестостерона находился в пределах нормы и составил 0,5 нг/мл, уровень пролактина также оставался в пределах нормального содержания — 15 нг/мл, а уровень АМК был снижен до 1,0 нг/мл у 30% женщин позднего репродук-

тивного возраста, что указывает на снижение овариального резерва. Анализ уровня цитокинов показал повышенные уровни воспалительных маркеров у 40% женщин основной группы. Уровень IL-6 составил 7 пг/мл, а уровень TNF- α увеличен до 8,5 пг/мл. У 50% женщин основной группы на УЗИ яичников были выявлены следующие изменения: увеличение среднего объема яичников более чем до 12 мл, наличие 12 и более мелких фолликулов в каждом яичнике, размером 2-9 мм, а также увеличение стромы яичников и повышенная эхогенность.

Заключение. Аномальные маточные кровотечения, связанные с овуляторной дисфункцией, коррелируют с изменениями в гормональном фоне, особенно с повышением уровня эстрадиола и снижением уровня прогестерона, а также с увеличением воспалительных маркеров и изменениями структуры яичников на УЗИ. Эти результаты подчеркивают важность комплексного подхода к диагностике и лечению аномальных маточных кровотечений, включающего гормональную коррекцию, противовоспалительную терапию и мониторинг состояния яичников.

Список использованной литературы:

1. Абашидзе А. А. Структура бесплодия. О чем не стоит забывать // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 4. – С. 81–84.
2. Гаипова Н. М., Абраева Н. Н. Роль ультразвукового исследования в диагностике аномальных маточных кровотечений, обусловленных эндометриальной дисфункцией // Вестник ТМА, 2023, № 6, -С.50-52.
3. Зенкина В. Г. Современные представления об интраорганный регуляции фолликулогенеза в яичнике // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - №2. - С. 56–60.
4. Шукуров Ф. И. Эндокринные расстройства у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников // Назарий ва клиник тиббиёт журналы 2016, - №2, -С. 71-73.
5. Шукуров Ф. И., Мамажанова Д. М., Саттарова К. А., Юлдашева Н. З. Оценка эффективности применения препарата Белара в адъювантной терапии синдрома поликистозных яичников после эндохирургического лечения // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022. - Том 85, №8. - С. 14-16

Репродуктив ёшдаги аёлларда овуляция бузилиши билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетишини ташхислаш ва даволашда мақбул ёндашувларни танлаш

Абраева Н.Н., Шукуров Ф.И.
Тошкент тиббиёт академияси

Кириш. Овуляциянинг бузилиши аксарият ҳолатларда бачадондан аномал қон кетиши механизмининг ривожланишида асосий омил сифатида олд ўринга чиқади ва аёлларнинг репродуктив саломатлигида жиддий асоратларга, жумладан, фертиллигининг пасайиши ва ҳомиладор бўлиш билан боғлиқ муаммоларни пайдо қилади [1-5].

Тадқиқот мақсади. Тадқиқот мақсади ўз ичига овуляция бузилиши билан боғлиқ бўлган бачадондан аномал қон кетишини ташхислаш ва комплекс даволашга бўлган ёндашувларни ишлаб чиқиш ҳамда даволаш усулларининг аёллар репродуктив саломатлигига таъсирига урғу берган ҳолда амалиётга жорий этишдан иборат.

Материаллар ва методлар. Тадқиқотта овуляциянинг бузилиши билан боғлиқ ҳолда бачадондан аномал қон кетиши ташхиси қўйилган 110 нафар аёл жалб этилди. Икки гуруҳга бўлинган беморларнинг I гуруҳи (асосий) 60 нафар аёлдан иборат бўлиб, бачадондан аномал қон кетиши бўлган эрта репродуктив ёшдагилардир. II гуруҳ (асосий) овуляция бузилиши билан боғлиқ тарзда бачадондан аномал қон кетиши қайд этилган репродуктив катта ёшдаги 50 аёлдан иборат бўлди. Назорат гуруҳини эса репродуктив ёшдаги соғлом 40 аёл ташкил этди.

Тадқиқот натижалари. Гормонлар даражаси бўйича ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳнинг 70% аёлида эстрадиол даражаси 480 пг/мл бўлиб, меъёрий кўрсаткич чегараларидан 20%га юқори (400 пг/мл). Эрта репродуктив ёшдаги аёлларнинг 65%ида бу кўрсаткич – 0,5 нг/мл, кеч репродуктив ёшдагиларда – 0,7 нг/мл, бу нормал

кўрсаткичдан паст. Беморларнинг аксариятида тестостерон нормал кўрсаткич чегарасида ва 0,5 нг/мл ни ташкил этди, пролактин даражаси ҳам 15 нг/мл бўлиб, меъёр кўрсаткичи чегараларида бўлди, антимюллер гормони (АМГ) даражаси эса кеч репродуктив ёшдаги 30% аёлда 1,0 нг/мл гача пасайган, бу тухумдон захирасининг камайганини билдиради. Цитокин даражаси таҳлили асосий гуруҳдаги 40% аёлда яллиғланиш белгилари даражаси юқорилигини кўрсатди. IL-6 даражаси 7 пг/мл ни ташкил этди, TNF-6 даражаси 8,5 пг/мл гача ортган. Асосий гуруҳнинг 50%ида тухумдонлар УТТ қилинганда қуйидаги ўзгаришлар аниқланди: тухумдонларнинг ўртача ҳажми 12 мл гача катталашган, ҳар бир тухумдонда 2-9 мм

ўлчамда 12 ва ундан ортиқ майда фолликулалар бор, шунингдек, тухумдонлар стромалари катталашган ва эхогенлик юқори.

Хулоса. Овуляция билан боғлиқ бўлган бачадондан аномал қон кетиши, айниқса, эстрадиол даражаси юқори ва прогестерон даражаси пасайган вазиятларда, шунингдек, яллиғланиш белгилари ортган ва УТТда тухумдон тузилиши ўзгаришлари қайд этилганда гормонал фонни ўзгартириш тадбири олиб борилади. Бу натижалар бачадондан аномал қон кетиши диагностикаси ва даволашда ўз ичига гормонлар билан корелляция қилиш, яллиғланишга қарши муолажа ва тухумдонлар ҳолатини кузатиб боришни олган ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Абашидзе А.А. Структура бесплодия. О чем не стоит забывать // Справочник врача общей практики. - 2014. № 4. С.81-84.
2. Гаипова Н.М., Абраева Н.Н. Роль ультразвукового исследования в диагностики аномальных маточных кровотечений, обусловленных эндометриальной дисфункцией// Вестник ТМА, 2023, №6, С.50-52.
3. Зенкина В. Г. Современные представления об интраорганный регуляции фолликулогенеза в яичнике // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - №2. - С. 56–60.
4. Шукуров Ф. И. Эндокринные расстройства у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников//Назарий ва клиник тиббиёт журналы 2016,- №2,-С. 71-73.
5. Шукуров Ф. И., Мамажанова Д. М., Саттарова К. А., Юлдашева Н. З. Оценка эффективности применения препарата Белара в адъювантной терапии синдрома поликистозных яичников после эндохирургического лечения//Экспериментальная и клиническая фармакология.2022.- Том 85.,№8.-С. 14-16

Optimization of approaches to diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction in the context of women's fertility

Abraeva N. N., Shukurov F.I.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Introduction. Ovulatory dysfunction is often the core mechanism for the development of abnormal uterine bleeding (AUB), which leads to serious consequences for women's reproductive health, including fertility decrease and problems with conception [1-5].

The purpose of the study is to develop and implement an integrated approach to the diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction, focused on their impact on women's reproductive health.

Materials and methods. The research included 110 women with AUB associated with ovulatory dysfunction. Of these, group I (main) consisted of 60 women of early reproductive age with AUB, group II (main) consisted of 50 women of late reproductive age with AUB associated with ovulatory dysfunction. The control group consisted of 40 healthy women of reproductive age.

Outcomes. Studies of hormonal profile showed that in 70% of women in the main group, the estradiol level was 480 pg/ml, which is 20% higher than the upper limit of normal (400 pg/ml). Progesterone levels in 65% of women of early reproductive age were 0.5 ng/ml, and in 55% of women of late reproductive age they were 0.7 ng/ml, which are below the normal range. In most patients, the level of testosterone was within the normal range and amounted to 0.5 ng/ml, the prolactin level also remained within the normal range - 15 ng/ml, and the AMH level was reduced to 1.0 ng/ml in 30% of women of late reproductive age, which shows a decrease in ovarian reserve. Analysis of cytokine levels showed increased levels of inflammatory markers in 40% of women in the main group. The IL-6 level

was 7 pg/ml, and the TNF- α level was increased to 8.5 pg/ml. In 50% of women in the main group, ovarian ultrasound identified the following changes: an increase in the average volume of the ovaries to more than 12 ml, the presence of 12 or smaller follicles in each ovary, 2-9 mm in size, as well as an increase in the ovarian stroma and increased echogenicity.

Conclusion. Abnormal uterine bleeding associated with ovulatory

dysfunction is correlated with changes in hormonal levels, especially with increased estradiol levels and decreased progesterone levels, as well as increased inflammatory markers and changes in ovarian structure on ultrasound. These results highlight the importance of a comprehensive approach to the diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding, including hormonal correction, anti-inflammatory therapy and monitoring of ovarian health.

List of references:

1. Абашидзе А.А. Структура бесплодия. О чем не стоит забывать // Справочник врача общей практики. - 2014. № 4. С.81-84.
2. Гаипова Н.М., Абраева Н.Н. Роль ультразвукового исследования в диагностике аномальных маточных кровотечений, обусловленных эндометриальной дисфункцией// Вестник ТМА, 2023, №6, С.50-52.
3. Зенкина В. Г. Современные представления об интраорганный регуляции фолликулогенеза в яичнике // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - №2. - С. 56-60.
4. Шукуров Ф. И. Эндокринные расстройства у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников//Назарий ва клиник тиббиёт журналы 2016,- №2,-С. 71-73.
5. Шукуров Ф. И., Мамажанова Д. М., Саттарова К. А., Юлдашева Н. З. Оценка эффективности применения препарата Белара в адъювантной терапии синдрома поликистозных яичников после эндохирургического лечения//Экспериментальная и клиническая фармакология.2022.-Том 85,№8.-С. 14-16

Инновационный подход к диагностике и лечению бесплодия у женщин, обусловленного дисфункцией надпочечников

Анварова Ш. А., Шукуров Ф. И.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Введение. Дисфункция надпочечников может оказывать существенное влияние на гормональный фон женщины, поскольку надпочечники вырабатывают ряд важных гормонов, в том числе кортизол, андрогены и альдостерон [1-2]. Гормоны, вырабатываемые надпочечниками, играют важную роль в регуляции менструального цикла, овуляции и поддержании беременности. Нарушения в их синтезе могут привести к бесплодию [3-5].

Цель исследования заключается в разработке и оценке эффективности новых методов, позволяющих точно диагностировать и целенаправленно корректировать нарушения, связанные с функцией надпочечников.

Материал и методы. В исследование было включено 70 женщин репродуктивного возраста, разделенных на две группы: основная группа и контрольная группа. Основная группа включала 40 женщин, у которых была диагностирована дисфункция надпочечников. Группу контроля составили 30 здоровых женщин.

Результаты. Исследования показали что, у 28 из 40 женщин основной группы (70%) были выявлены значимые отклонения в уровнях гормонов надпочечников (по сравнению с контрольной группой). Также у 25 женщин (62,5%) было выявлено увеличение уровня андрогенов, превышающее верхнюю границу нормы для тестостерона и ДГЭА-С, и повышенный уровень кортизола у 18 женщин (45%), что может указывать на гиперактивность надпочечников. У 15 женщин (37,5%) был выявлен повышенный уровень альдостерона, что может сигнализировать о нарушениях в регуляции водно-солевого баланса. При УЗИ органов малого таза вы-

явлены изменения в структуре и функции яичников, которые включали уменьшение количества антральных фолликулов у 20 женщин основной группы (50%), что подтверждает нарушение овуляторной функции.

Заключение. Выявленные значимые отклонения в уровнях гормонов надпочечников у большинства участниц основной группы (70%) указывают на прямую связь между гормональными нарушениями, связанными с гиперактивностью надпочечни-

ков, и нарушениями репродуктивной функции. Увеличение уровня андрогенов, кортизола и альдостерона может негативно влиять на менструальный цикл, овуляцию и способность к зачатию, что было подтверждено изменениями в структуре и функции яичников, выявленными с помощью УЗИ. Эти результаты подчеркивают необходимость интеграции инновационных подходов в диагностику и лечение бесплодия, связанного с дисфункцией надпочечников.

Список использованной литературы:

1. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Гаспарян С. А., и др. // Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) – М., 2015. – 22 с.
2. Назарова Г. Д., Шукуров Ф. И. Оценка состояния овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников до и после эндохирургического лечения // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием. Душанбе. 2021. – С.104-105.
3. Унанян А. Л. и др. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога // Status Paesens. М.: Редакция журнала Status Paesens, 2014. - 20 с.
4. Шукуров Ф. И. Эндокринные расстройства у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников // Назарий ва клиник тиббиёт журнали 2016, - №2, - с 71-73.
5. Юлдашева Н. З., Шукуров Ф. И. Оценка эффективности различных видов лапароскопических вмешательств при лечении бесплодия у женщин обусловленным синдромом поликистозных яичников // Журнал теоретической и клинической медицины, 2019. - №5. - С.142-143.

Аёлларда буйракүсти безлари дисфункцияси билан ифодаланган бепуштлиқни ташхислаш ва даволашга инновацион ёндашиш

Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И.
Тошкент тиббиёт академияси

Кириш. Буйракүсти безлари аёлларнинг гормонал фонида сезиларли равишда таъсир кўрсатади, чунки буйракүсти безлари қатор гормонлар, хусусан, кортизол, андроген ва альдостерон каби гормонларни ишлаб чиқаради [1-2]. Буйракүсти безлари ишлаб чиқарган гормонлар ҳайз циклининг мунтазам кечиши, овуляция ва ҳомиладорликда муҳим роль ўйнайди. Гормонлар синтезининг бузилиши бепуштлиқка олиб келиши мумкин [3-5].

Тадқиқот мақсади. Тадқиқотдан мақсад – буйракүсти функцияси билан боғлиқ бузилишларни аниқ ташхислаш ва нуқсонларни тузатишга йўналтирилган янги методларнинг самарасини баҳолаш.

Материаллар ва методлар. Тадқиқотга репродуктив ёшдаги 70 нафар аёл жалб этилиб, улар икки: асосий гуруҳ ва назорат гуруҳларига бўлинди. Асосий гуруҳга буйракүсти безлари фаолияти бузилиши ташхисланган 40 нафар аёл киритилди. Назорат гуруҳини эса соғлом 30 аёл ташкил этди.

Тадқиқот натижалари. Тадқиқот натижаларининг кўрсатишича, асосий гуруҳдаги 40 аёлдан 28 нафаридан (70%) назорат гуруҳига нисбатан буйракүсти безлари гормонлари даражаси кўрсаткичлари сезиларли равишда оғани аниқланди. 25 аёлда (62,5%) қонда андроген ва дегидроэпиандростерон сульфат даражаси тестостерон учун нормал чегаранинг тепа кўрсаткичларидан ҳам юқорилиги, 18 аёлда (45%) кортизол даражаси баландлиги аниқландики, бу буйракүсти безларининг гиперактивлигини билдиради. 15 нафар аёлда (37,5%) альдостерон даражаси юқорилиги аниқланди, бу сув-туз баланси бошқарилишида бузилишлар борлигини билдиради. Кичик тос

аъзолари УТТ қилинганда тухумдонлар тузилиши ва фаолиятида ўзгаришлар кузатилди, улар қаторида асосий гуруҳдаги 20 аёлда (50%) антрал фолликулалар сони камайгани аниқланди, бу овуляция функциясининг бузилганини исботлайди.

Хулоса. Асосий гуруҳнинг аксарият иштирокчиларида (70%) буйракүсти гормонлари даражасининг сезиларли равишда ўзгариши буйракүсти безларининг ўта фаол ишлаши билан боғлиқ тарзда гормонал фон ва репродуктив функция бузилишлар

рининг бевосита боғлиқлигини кўрсатади. Андроген, кортизол ва альдостерон гормонлари даражасининг ортиши ҳайз цикли, овуляция ва ҳомиладор бўлишга салбий таъсир кўрсатиши мумкин, бу тухумдонлар тузилиши ва функциясида ўзгаришларга олиб келиши УТТ ёрдамида тасдиқланди. Бу натижалар буйракүсти безлари дисфункцияси билан боғлиқ бўлган бепуштлиқни ташхислаш ва даволашга интеграциялашган инновацион ёндашиш зарурлигини кўрсатади.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Гаспарян С. А., и др. // Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) – М., 2015. – 22 с.
2. Назарова Г. Д., Шукуров Ф. И. Оценка состояния овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников до и после эндохирургического лечения // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием. Душанбе. 2021. – С.104-105.
3. Унанян А. Л. и др. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога // Status Paesens. М.: Редакция журнала Status Paesens, 2014. – 20 с.
4. Шукуров Ф. И. Эндокринные расстройства у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников // Назарий ва клиник тиббиёт журналы 2016, - №2, - с 71-73.
5. Юлдашева Н. З., Шукуров Ф. И. Оценка эффективности различных видов лапароскопических вмешательств при лечении бесплодия у женщин обусловленным синдромом поликистозных яичников // Журнал теоретической и клинической медицины, 2019. - №5. - С.142-143.

Innovative approach to diagnosis and treatment of infertility in women due to adrenal dysfunction

Anvarova Sh.A., Shukurov F. I.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Introduction. Adrenal dysfunction can have a significant impact on a woman's hormonal balance, as the adrenal glands produce a number of important hormones, including cortisol, androgens, and aldosterone [1-2]. Hormones produced by the adrenal glands play an important role in regulating the menstrual cycle, ovulation and maintaining pregnancy. Disturbances in their synthesis can lead to infertility [3-5].

The purpose of the study is to develop and evaluate the effectiveness of new methods that allow accurate diagnosis and targeted correction of disorders associated with adrenal function.

Materials and methods. The study included 70 women of reproductive age, divided into two groups: the main group and the control group. The main group included 40 women who were diagnosed with adrenal dysfunction. The control group consisted of 30 healthy women.

Results. Research has shown that 28 out of 40 women in the main group (70%) showed significant deviations in the levels of adrenal hormones (compared to the control group). Also, 25 women (62.5%) had increased androgen levels above the upper limit of normal for testosterone and DHEA-S, and elevated cortisol levels in 18 women (45%), which may indicate adrenal hyperactivity. In 15 women (37.5%), an increased level of aldosterone was identified, which may indicate disturbances in the regulation of water-salt balance. Ultrasound of the pelvic organs revealed changes in the structure and function of the ovaries, which included a decrease in the number of antral follicles in 20 women of the main group (50%), which confirms a violation of ovulatory function.

Conclusion. The identified significant deviations in the levels of adrenal hormones in the majority of participants in the main group (70%) show a direct connection between hormonal disorders associated with adrenal hyperactivity and reproductive dysfunction. Increased levels of androgens, cortisol and aldosterone can

negatively affect the menstrual cycle, ovulation and fertility, which has been confirmed by changes in ovarian structure and function spotted using ultrasound. These results highlight the need to integrate innovative approaches into the diagnosis and treatment of infertility associated with adrenal dysfunction.

Terms of reference:

1. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Гаспарян С. А., и др.// Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) – М., 2015. – 22 с.
2. Назарова Г. Д., Шукуров Ф. И. Оценка состояния овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников до и после эндохирургического лечения //Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием. Душанбе. 2021. – С.104-105.
3. Унанян А. Л. и др. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога // Status Paesens. М.: Редакция журнала Status Paesens, 2014. - 20 с.
4. Шукуров Ф. И. Эндокринные расстройства у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников//Назарий ва клиник тиббиёт журнали 2016,- №2,-с 71-73.
5. Юлдашева Н. З., Шукуров Ф. И. Оценка эффективности различных видов лапароскопических вмешательств при лечении бесплодия у женщин обусловленным синдромом поликистозных яичников//Журнал теоретической и клинической медицины,2019.-№5.-С.142-143.

Особенности менструальной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом

Ахмеджанова Х. З., Шукуров Ф. И.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Введение. Одним из ключевых аспектов, определяющих репродуктивный потенциал женщины, является овариальный резерв, который отражает количество и качество оставшихся яйцеклеток в яичниках [1-3]. С возрастом овариальный резерв неизбежно снижается, что влечет за собой изменения в менструальной функции и уменьшение фертильности. Тем не менее, подробный механизм взаимосвязи между уровнем овариального резерва и изменениями в менструальной функции остается недостаточно изученным, что подчеркивает важность проведения данного исследования [4-5].

Цель исследования заключается в изучении особенностей менструальной функции у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом.

Материал и методы. В исследование было включено 110 женщин позднего репродуктивного возраста. В зависимости от уровня овариального резерва, пациентки были разделены на две группы: I группа (основная) — 60 женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, II группа (основная) — 50 женщин позднего репродуктивного возраста с крайне низким овариальным резервом. Группу контроля составили 40 женщин с нормальным овариальным резервом.

Результаты. Анализ исследования менструальной функции показал, что, нерегулярные менструации были зарегистрированы у 70% женщин из I группы и у 85% женщин из II группы. Аменорея и олигоменорея наблюдались у 40% пациенток во II группе (по сравнению с 25% в I группе) и менее чем у 5% — в контрольной группе. Анализ гормонального стату-

са и данных ультразвукового исследования показал, что у женщин с низким и крайне низким овариальным резервом (I и II основные группы) наблюдались более выраженные изменения в менструальной функции по сравнению с контрольной группой. В I группе уровень АМГ был снижен у 80% пациенток, составляя в среднем 0,7 нг/мл, в то время как уровень ФСГ был увеличен у 75% женщин, достигая в среднем 12 МЕ/л. Во II группе аналогичные показатели были ещё более снижены: уровень АМГ составил в среднем 0,3 нг/мл у 90% пациенток, а уровень ФСГ повысился до 15 МЕ/л у 85% женщин. При ультразвуковом исследовании было обнаружено уменьшение объема яичников у 65% женщин в I группе и у

80% во II группе. Среднее количество антральных фолликулов составило 5 в I группе и 3 — во II группе по сравнению с 10 в контрольной группе.

Заключение. Результаты исследования подтверждают, что снижение овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста связано с изменениями в менструальной функции и гормональном профиле. Наиболее выраженные нарушения были выявлены у женщин с крайне низким овариальным резервом. Эти данные подчеркивают важность ранней диагностики и разработки индивидуализированных стратегий коррекции для поддержания репродуктивного здоровья этой категории пациенток.

Список использованной литературы:

1. Гродницкая Е. Э., Щербатюк Ю. В., Бендусов И. А., и др. Антимюллеров гормон как маркер синдрома поликистозных яичников. // Проблемы репродукции. — 2013. — №6. — С.27-30.
2. Денисенко М. В. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников / М. В. Денисенко, М. А. Курцер, Л. Ф. Курило. // Андрология и генитальная хирургия. — 2016. — Т.17, № 2 — С. 20-28.
3. Назаренко Т. А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы: руководство / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — 216 с.
4. Назарова Г. Д., Шукуров Ф. И. Оценка состояния овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников до и после эндохирургического лечения // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием. Душанбе. 2021. — С.104-105.
5. Шукуров Ф. И., Джаббаров Ю. К. Оценка овариального резерва у женщин с бесплодием, обусловленным структурными патологиями яичников, перенесших эндохирургические операции // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси/Вестник Ташкентской медицинской академии, 2016, №2. — С.106-108.

Овариал захираси паст бўлган кеч репродуктив ёшдаги аёлларда ҳайз функциясининг ўзига хосликлари

Аҳмеджанова Х. З., Шукуров Ф. И.
Тошкент тиббиёт академияси

Кириш. Аёлларнинг репродуктив салоҳиятини белгиловчи асосий жиҳатлардан бири тухумдонлар захираси бўлиб, у тухумдонларда қолган тухумларнинг миқдори ва сифатини акс эттиради [1-3]. Ёш катталашган сари тухумдонлар захираси муқаррар равишда камаяди, бу ҳайз кўриш функциясининг ўзгаришига ва фертиллигининг пасайишига олиб келади. Шунга қарамай, тухумдонлар захираси даражаси ва ҳайз кўриш функциясидаги ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликнинг батафсил механизми етарлича ўрганилмай қолмоқда, бу эса ушбу тадқиқотнинг муҳимлигини таъкидлайди [4-5].

Тадқиқот мақсади. Овариал захираси паст бўлган аёлларда ҳайз функцияларининг ўзига хослигини ўрганиш.

Материал ва методлар. Тадқиқотда кеч репродуктив ёшдаги 110 аёл иштирок этди. Тухумдон захираси даражасига қараб беморлар икки гуруҳга бўлинди: I гуруҳни (асосий) – тухумдон захираси паст бўлган кеч репродуктив ёшдаги 60 аёл, II гуруҳни (асосий) тухумдон захираси ўта паст бўлган кеч репродуктив ёшдаги 50 нафар аёл ташкил этди. Назорат гуруҳига нормал тухумдон захирасига эга 40 аёл жалб этилди.

Тадқиқот натижалари. Ҳайз кўриш функциясини таҳлил қилиш натижасида I гуруҳ аёлларининг 70%ида ва II гуруҳ аёлларининг 85%ида номунтазам ҳайз кўриш қайд этилди. Аменорея ва олигоменорея қиёсан олинганда II гуруҳда – 40%, I гуруҳда – 25% ва назорат гуруҳида 5%дан кам беморда кузатилди. Гормонлар даражаси таҳлили ва ультратовуш текширувларидан олинган маълумотларга қўра, тухумдон захи-

раси паст ва ўта паст аёллар (I ва II асосий гуруҳлар)да назорат гуруҳига нисбатан ҳайз функциясида яққол ўзгаришлар кузатилди. II гуруҳда бу кўрсаткичлар ундан ҳам паст: 90% беморда АМГ даражаси ўртача 0,3 нг/мл, ФСГ эса 85% аёлда 15 МЕ/л гача кўтарилган. Ультратовуш текширувлари вақтида I гуруҳдаги 65% аёлда ва II гуруҳдаги 80% аёлда тухумдонлар ҳажми кичрайгани аниқланди. Антраль фолликулалар ўртача миқдори, назорат гуруҳида 10 та бўлгани ҳолда, I гуруҳда 5 ва II гуруҳда 3 тани ташкил этди.

Хулоса. Тадқиқот натижалари кеч репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдонлар захирасининг пасайиши ҳайз функцияси ва гормонал профилнинг ўзгариши билан боғлиқлигини тасдиқлади. Яққол ифодаланган бузилишлар тухумдон захираси жуда паст бўлган аёлларда кузатилди. Ушбу маълумотлар ҳайз функцияси ва гормонал фон ўзгарган беморларнинг репродуктив саломатлигини сақлаш учун эрта ташхис қўйиш ҳамда индивидуал даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш қанчалар муҳимлигини кўрсатади.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Гродницкая Е. Э., Щербатюк Ю. В., Бендусов И. А., и др. Антимюллеров гормон как маркер синдрома поликистозных яичников. // Проблемы репродукции. – 2013. – №6. – С.27-30.
2. Денисенко М. В. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников / М. В. Денисенко, М. А. Курцер, Л. Ф. Курило. // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т.17, № 2 – С. 20-28.
3. Назаренко Т. А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы: руководство / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 216 с.
4. Назарова Г. Д., Шукуров Ф. И. Оценка состояния овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников до и после эндохирургического лечения // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием. Душанбе. 2021. – С.104-105.
5. Шукуров Ф. И., Джаббарова Ю. К. Оценка овариального резерва у женщин с бесплодием, обусловленным структурными патологиями яичников, перенесших эндохирургические операции // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси / Вестник Ташкентской медицинской академии, 2016, №2. – С.106-108.

Menstrual function features in women of late reproductive age with low ovarian reserve

Akhmedjanova Kh.Z., Shukurov F.I.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Introduction. One of the key aspects that determines a woman's reproductive potential is the ovarian reserve, which reflects the quantity and quality of the remaining eggs in the ovaries [1-3]. With the period of time, ovarian reserve inevitably decreases, which entails changes in menstrual function and fertility decrease. However, the detailed mechanism of the relationship between the level of ovarian reserve and changes in menstrual function remains poorly understood, which emphasizes the importance of conducting this study [4-5].

The purpose of the research is to study the characteristics of menstrual function in women of late reproductive age with low ovarian reserve.

Materials and methods. The study included 110 women of late reproductive age. Depending on the level of ovarian reserve, the patients were divided into two groups: group I (main) - 60 women of late reproductive age with low ovarian reserve, group II (main) - 50 women of late reproductive age with extremely low ovarian reserve. The control group consisted of 40 women with normal ovarian reserve.

Results. Analysis of the menstrual function research showed that irregular menstruation was registered in 70% of women from group I and in 85% of women from group II. Amenorrhea and oligomenorrhea were observed in 40% of patients in group II (compared to 25% in group I) and in less than 5% in the control group. Analysis of hormonal status and ultrasound data showed that women with low and extremely low ovarian reserve (main groups I and II) had more pronounced changes in menstrual function compared to the control group. In group I, the AMH level was reduced in 80% of patients, averaging 0.7 ng/ml,

while the FSH level was increased in 75% of women, reaching an average of 12 IU/l. In group II, similar indicators were further reduced: the AMH level averaged 0.3 ng/ml in 90% of patients, and the FSH level increased to 15 IU/l in 85% of women. Ultrasound examination revealed a decrease in ovarian volume in 65% of women in group I and in 80% in group II. The average number of antral follicles was 5 in group I and 3 in group II compared with 10 in the control group.

Conclusion. The research outcomes confirm that a decrease in ovarian reserve in women of late reproductive age is associated with changes in menstrual function and hormonal profile. The most obvious disorders were identified in women with extremely low ovarian reserve. These data highlight the importance of early diagnosis and the development of individualized treatment strategies to maintain the reproductive health of this category of patients.

List of references:

1. Гродницкая Е. Э., Щербатюк Ю. В., Бендусов И. А., и др. Антимюллеров гормон как маркер синдрома поликистозных яичников. // Проблемы репродукции. – 2013. – №6. – С.27-30.
2. Денисенко М. В. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников / М. В. Денисенко, М. А. Курцер, Л. Ф. Курило. // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т.17, № 2 – С. 20-28.
3. Назаренко Т. А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы: руководство / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 216 с.
4. Назарова Г. Д., Шукуров Ф. И. Оценка состояния овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников до и после эндохирургического лечения // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием. Душанбе. 2021. – С.104-105.
5. Шукуров Ф. И., Джаббарова Ю. К. Оценка овариального резерва у женщин с бесплодием, обусловленным структурными патологиями яичников, перенесших эндохирургические операции // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси / Вестник Ташкентской медицинской академии, 2016, №2. – С.106-108.

Комплексный подход к лечению аномальных маточных кровотечений как фактора бесплодия на фоне эндометриальной дисфункции

Гаипова Н. М., Шукуров Ф. И.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Введение. Эндометриальная дисфункция, связанная с нарушениями регенерации, роста и отторжения эндометрия, может быть ключевым фактором в развитии АМК и бесплодия, делая комплексный подход к диагностике и лечению особенно актуальным [1-3]. Современные методы диагностики АМК, связанных с эндометриальной дисфункцией часто требуют уточнения и дополнения для более точного выявления причин бесплодия [4-5].

Цель исследования заключается в разработке и оценке эффективности комплексного метода диагностики и лечения аномальных маточных кровотечений (АМК), связанных эндометриальной дисфункцией, с целью улучшения репродуктивного здоровья и повышения шансов на успешное зачатие у женщин, страдающих бесплодием.

Материал и методы. В исследование было включено 40 женщин с АМК, связанным с эндометриальной дисфункцией, группу контроля составили 30 здоровых женщин.

Результаты. Исследование гормонального статуса у женщин показало, что у 65% женщин с АМК был выявлен повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), со средним значением в фолликулярной фазе 10 мМЕ/мл, что указывает на дисбаланс в репродуктивной системе. У 55% женщин с АМК уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) не соответствовал фазе менструального цикла, с средним значением в фолликулярной фазе 15 МЕ/мл, что также свидетельствует о гормональном дисбалансе. У 80% женщин с АМК был выявлен повышенный уровень эстрадиола, со средним значением 250 пг/мл. Ультразвуковое исследо-

вание подтвердило гиперплазию эндометрия у 60% женщин с АМК, при этом толщина эндометрия превышала референсные значения (до 16 мм в середине цикла), со средней толщиной 18 мм. При доплерометрии выявлен сниженный кровоток в артериях эндометрия у 55% пациенток, что указывает на нарушение ангиогенеза. Результаты морфологического исследования подтвердили наличие гиперплазии эндометрия у 60% обследованных женщин с АМК. Иммуногистохимический анализ показал повышенную экспрессию рецепторов к эстрогенам (ER) у 75% пациенток и

низкую экспрессию рецепторов к прогестерону (PR) у 80%, что согласуется с гормональными нарушениями.

Заключение. Результаты исследования подтвердили, что комплексный подход к диагностике и лечению АМК, связанных с эндометриальной дисфункцией, основанный на изучении гормональных, структурных и молекулярных аспектов заболевания, является ключевым для эффективного ведения таких пациенток и улучшения репродуктивного здоровья женщин.

Список использованной литературы:

1. Краснопольская К. В, Назаренко Т. А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 376 с.
2. Ниаури Д. А. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян, И. М. Кветной, И. Ю. Коган, Л. Х. Джемлиханова, И. О. Крихели и др. // Акушерство и гинекология – 2014. – № 9. – С. 44-50.
3. Руководство по репродуктивной медицине / Под ред. Б. Карра, Р. Блэквелла и Р. Азиза. / Пер. с англ. – М.: «Практика», 2015. – 832 с.
4. Сметник А. А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) / А. А. Сметник // Проблемы репродукции. – 2011. – №3. – С. 31-36.
5. Шукуров Ф. И. Эндокринные расстройства у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников / Назарий ва клиник тиббиёт журналы 2016, - №2, - С. 71-73.

Эндометрия дисфункцияси фонида бепуштлиқ омили сифатида аномал бачадон қон кетишини даволашга комплекс ёндашув

Гаипова Н.М., Шукуров Ф.И.
Тошкент тиббиёт академияси

Кириш. Эндометриянинг тикланиши, ўсиши ва ажралиши билан боғлиқ эндометрия дисфункцияси бачадондан аномал қон кетиши ва бепуштлиқнинг ривожланишида асосий омил бўлиши мумкинки, бу ушбу ҳолатни ташхислаш ва даволашга комплекс ёндашувни ўта долзарб масала сифатида олд ўринга чиқаради [1-3]. Эндометрия дисфункцияси билан боғлиқ бўлган бачадондан аномал қон кетишини ташхислаш кўпинча бепуштлиқнинг аниқ сабабларини ойдинлаштиришни ва уларни тўлдиришни талаб этади [4-5].

Тадқиқот мақсади. Бепуштлиқдан қийналаётган аёлларнинг репродуктив саломатлигини яхшилаш ва муваффақиятли ҳомиладор бўлиш имкониятини ошириш мақсадида эндометрия бузилиши билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетишини ташхислаш ва даволаш методларини ишлаб чиқиш ва уларнинг самардорлигини баҳолаш.

Материал ва методлар. Тадқиқотга эндометрия дисфункцияси билан боғлиқ ҳолда бачадондан аномал қон кетиши ҳолати кузатилган 40 аёл жалб этилди, назорат гуруҳини соғлом 30 нафар аёл ташкил этди.

Тадқиқот натижалари. Аёлларнинг гормонлари даражаси ўрганилганда бачадондан аномал қон кетиши қайд этилган 65% аёлда ФСГ гормони даражаси юқорилиги аниқланди, фолликуляр фазада ўртача 10 мМЕ/мл ни ташкил этган бу кўрсаткич репродуктив тизимда баланс бузилганини кўрсатади. Бачадондан аномал қон кетиши бўлган 55% аёлда ЛГ даражаси кузатилди, ҳайз циклида номувофиқ тарзда фолликуляр фазада ўртача қиймат 15 МЕ/мл ни ташкил этди, бу ҳам гормонлар баланси бузилганини кўрсатади. Бача-

дондан аномал қон кетиши бўлган 80% аёлда эстрадиол даражаси юқорилиги аниқланди, ўртача қиймат 250 пг/мл ни ташкил этди.

Ультратовушли текширувлар БАҚК (бачадондан аномал қон кетиши) бўлган 60% аёлда эндометрия гиперплазиясини кўрсатди, бунда эндометрия қалинлиги реферанс қиймати юқорилиги (ҳайз цикли ўртасида 16 мм гача қалинлашган), ўртача қалинлик қиймати 18 мм ни ташкил этди. Допплерометрияда 55% бемор эндометрияси артерияларига қон келиши ёмонлашгани аниқланди, бу ангиогенез бузилишга ишора қилади.

Морфологик текширувлар тадқиқотда иштирок этаётган БАҚК бўлган аёлларнинг 60%ида эндометрия ги-

перплазиясини тасдиқлади. Иммуногистокимёвий таҳлил 75% беморда эстрогенларга рецепторлар экспрессивлиги (ER) юқорилигини ва 80% беморда прогестеронга рецепторларнинг паст экспрессивлигини (PR) кўрсатди, бу гормонлар баланси бузилишини тасдиқлайди.

Хулоса. Текширувлар натижалари шуни тасдиқладики, гормонларни текшириш, касалликнинг структуравий ва молекуляр аспектларини ўрганишга асосланган эндометрия дисфункцияси билан боғлиқ БАҚКни ташхислаш ва даволашга комплекс ёндашув беморларнинг репродуктив саломатлигини яхшилаш учун самарали киритилишида муҳим роль ўйнайди.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Краснопольская К. В, Назаренко Т. А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 376 с.
2. Ниаури Д. А. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян, И. М. Кветной, И. Ю. Коган, Л. Х. Джемлиханова, И. О. Крихели и др. // Акушерство и гинекология – 2014. – № 9. – С. 44-50.
3. Руководство по репродуктивной медицине / Под ред. Б. Карра, Р. Блэкуэлла и Р. Азиза. / Пер. с англ. – М.: «Практика», 2015. – 832 с.
4. Сметник А. А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) / А. А. Сметник // Проблемы репродукции. – 2011. – №3. – С. 31–36.
5. Шукуров Ф. И. Эндокринные расстройства у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников / Назарий ва клиник тиббиёт журналы 2016,- №2,-С. 71-73.

Integrated approach to the treatment of abnormal uterine bleeding as a factor of infertility due to endometrial dysfunction

Gaipova N.M., Shukurov F.I.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Introduction. Endometrial dysfunction, related to impaired regeneration, growth and endometrial rejection, might be a key factor in the development of AUB and infertility, making an integrated approach to diagnosis and treatment especially relevant [1-3]. Modern methods for diagnosing AUB associated with endometrial dysfunction often require clarification and addition for more accurate identification of the causes of infertility [4-5].

The purpose of the study is to develop and evaluate the effectiveness of a comprehensive method for a diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding (AUB) associated with endometrial dysfunction in order to improve reproductive health and increase the chances of successful conception in women suffering from infertility.

Materials and methods. The research included 40 women with AUB associated with endometrial dysfunction and the control group consisted of 30 healthy women.

Results. Hormonal status study in women revealed that 65% of women with AUB had elevated levels of follicle-stimulating hormone (FSH), with an average value in the follicular phase of 10 mIU/ml, which shows an imbalance in the reproductive system. In 55% of women with AUB, the level of luteinizing hormone (LH) did not correspond to the phase of the menstrual cycle, with an average value in the follicular phase of 15 IU/ml, which also indicates a hormonal imbalance. 80% of women with AUB had elevated estradiol levels, with a mean value of 250 pg/ml. Ultrasound examination confirmed endometrial hyperplasia in 60% of women with AUB, while endometrial

thickness exceeded reference values (up to 16 mm in the middle of the cycle), with an average thickness of 18 mm. Doppler ultrasound revealed reduced blood flow in the endometrial arteries in 55% of patients, which indicates a violation of angiogenesis. The results of a morphological study confirmed the presence of endometrial hyperplasia in 60% of examined women with AUB. Immunohistochemical analysis showed increased expression of estrogen receptors (ER) in 75% of patients and

low expression of progesterone receptors (PR) in 80%, which is consistent with hormonal disorders.

Conclusion. The results of the research confirmed that an integrated approach to the diagnosis and treatment of AUB associated with endometrial dysfunction, based on the study of the hormonal, structural and molecular aspects of the disease, is a key for the effective management of such patients and improving the reproductive health of women.

List of references.

1. Краснополяская К. В., Назаренко Т. А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 376 с.
2. Ниаури Д. А. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян, И. М. Кветной, И. Ю. Коган, Л. Х. Джемлиханова, И. О. Крихели и др. // Акушерство и гинекология – 2014. – № 9. – С. 44-50.
3. Руководство по репродуктивной медицине / Под ред. Б. Карра, Р. Блэквелла и Р. Азиза. / Пер. с англ. – М.: «Практика», 2015. – 832 с.
4. Сметник А. А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) / А. А. Сметник // Проблемы репродукции. – 2011. – №3. – С. 31–36.
5. Шукуров Ф. И. Эндокринные расстройства у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников / Назарий ва клиник тиббиёт журналы 2016, - №2, - С. 71-73.

Роль маркеров имплантации в диагностике бесплодия у женщин с ассоциированной эндометриальной дисфункцией

Жалолова Г. С., Шукуров Ф. И.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Введение. В последние годы внимание исследователей всё более сосредоточено на изучении маркеров имплантации, таких как лейкины, интегрины, интерлейкины и другие биоактивные молекулы, играющие решающую роль в процессе адгезии эмбриона к эндометрию [1-2]. Нарушение их экспрессии может свидетельствовать о наличии эндометриальной дисфункции, делая эти маркеры важными целями для диагностического изучения и терапевтического вмешательства [3-5].

Цель исследования заключается в изучении роли и значимости маркеров имплантации фактора роста Growth differentiation factor-9 (GDF-9) и интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$, в диагностике бесплодия, ассоциированного с эндометриальной дисфункцией у женщин.

Материал и методы. В проспективном исследовании приняли участие пациентки, разделенные на две группы: основная группа, состоящая из 40 женщин с клинически подтверждённым диагнозом бесплодия, обусловленного эндометриальной дисфункцией, и контрольная группа, включающая 30 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Результаты. Проспективное исследование показало, что в основной группе средний уровень GDF-9 в эндометриальной ткани составил $3,2 \pm 0,8$ пг/мл, что значительно ниже, чем в контрольной группе, где средний уровень составил $5,4 \pm 0,5$ пг/мл ($p < 0,01$). Уровень интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ в эндометриальной ткани составил $2,1 \pm 0,6$ нг/мл, в то время как в контрольной группе он был значительно выше — $4,5 \pm 0,5$ нг/мл ($p < 0,01$). Анализ уровней GDF-9 и интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ в сыворотке крови показал, что средний уровень GDF-9 в сыворотке крови в основной группе составил $150,3$

$\pm 40,2$ пг/мл, что было значительно ниже по сравнению с контрольной группой ($250,6 \pm 30,3$ пг/мл). Уровень интегрин $\text{b}\nu\text{v}3$ в основной группе составил $3,5 \pm 0,8$ нг/мл, в то время как в контрольной группе он был выше — $6,8 \pm 1,0$ нг/мл. Значительное снижение уровней GDF-9 и интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ в сыворотке крови в основной группе подтверждает нарушение механизмов имплантации и раннего эмбрионального развития.

Заключение. Исследование выявило значительные различия в уровнях GDF-9 и интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ в эндометриальной ткани и сыворотке крови (между основной и контрольной группами). В основной группе наблюдались сниженные уровни как GDF-9, так и интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ по сравнению с контрольной группой, что указывает на нарушения в механизмах имплантации и эндометриальной подготовки к беременности.

Список использованной литературы:

1. Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология / М. Н. Буланов. — М.: Искра. — 2014. — 568 с.
2. Иммуногистохимические методы: Руководство / Ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck: DAKO/ Пер. с англ. под ред. Г. А. Франка и П. Г. Малькова. — М., 2011. — 224 с.
3. Келлэт Е. П. Морфофункциональная характеристика эндометрия у женщин с бесплодием неясного генеза // Проблемы репродукции. — 2011. — №3. — С. 26–30.
4. Шукуров Ф. И. Результаты иммуногистохимического исследования рецепторов эндометрия у женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников // Сборник тезисов XXX юбилейного международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» с курсом эндоскопии. — Москва, 2017. — С. 26–27.
5. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях / Под ред. Т. А. Назаренко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 176 с.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Статьи в журнал «Репродуктивная медицина и генетика» принимаются в соответствии с нижеприведенными правилами

1. Статьи представляются в электронном варианте на узбекском, русском и английском языках с рефератом (не менее 10 и не более 15 строк) на узбекском (шрифт Baltica Uzbek), русском и английском языках.

2. Статья должна быть набрана на компьютере в программе «Word» и распечатана четким шрифтом 14 Times New Roman на одной стороне листа А4 через 1,5 интервала с полями:

- верхнее 2 см;
- нижнее 2 см;
- правое-1,5 см;
- левое 3 см.

Объем статьи не должен превышать указанного в каждой рубрике (оригинальные статьи- 5-7 стр., обзорные- 10-15 стр.).

3. Структура статьи:

- вводная часть;
- цель работы;
- материалы и методы исследований;
- результаты и обсуждение;
- выводы;
- литература.

Изложение материала статьи должно быть ясное, конкретное, без повторений и дублирования в тексте таблиц и рисунков.

4. Каждая статья должна содержать:

1. *Шифр УДК;*
2. *Полное название статьи, набранное заглавными буквами;*
3. *Фамилии и инициалы авторов статьи;*
4. *Название учреждения, в котором выполнена данная работа.*

5. Оформление иллюстраций.

Рисунки и фото должны быть нормального контраста. Иллюстрации должны быть пронумерованы согласно порядку их следования в тексте статьи.

6. Оформление таблиц.

Каждая таблица печатается через 1.5 интервала, должна иметь название и подстрочные примечания.

7. Оформление списка литературы.

Список использованной литературы (не более 15 источников, за исключением обзорных статей, за последние 5-7 лет) помещается в конце статьи по порядку появления ссылок в тексте.

8. Направление в редакцию статей уже отправленных в другие издания или ранее опубликованных, не допускается.

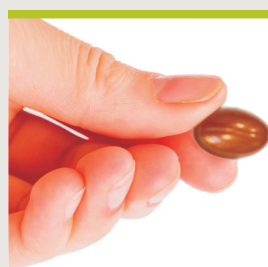
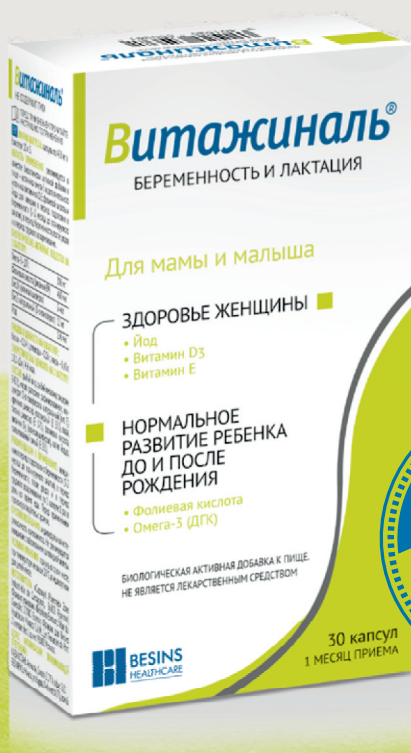
9. Статьи, оформленные не по правилам журнала, не рассматриваются.

Редакция журнала

Витажиналь®

Новая философия
нутритивной
поддержки

- В ПЕРИОД ПОДГОТОВКИ К ЗАЧАТИЮ
- ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
- ПРИ ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ



Витажиналь®

1 маленькая капсула
раз в день

Удобно пить и не забыть!



000 «SORRENTO MARKETING»
Узбекистан, Ташкент, ул. Амира Темура, 51-А
тел.: (+998) 712 309 586, факс: (+998) 712 309 586
e-mail: info@sorrento.marketing
www.sorrento.marketing



Регистрационный номер: №№000664

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

* для женщин перечисленных групп, независимо от нутритивного статуса

*Только нутриенты, недостаток которых во время зачатия, беременности и кормления грудью связан с наибольшими рисками

Lenzetto®

estradiol спрей

Новый продукт для лечения
симптомов менопаузы
от «Гедеон Рихтер»



**Трансдермальная форма (ТДФ) менопаузальной
гормональной терапии (МГТ) имеет неоспоримые
преимущества по сравнению с пероральной формой с точки
зрения безопасности, биодоступности, побочных эффектов и
метаболизма гормонов.**



ГЕДЕОН РИХТЕР