

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА  
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ МАРКАЗИ ҚОШИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРИШ БЎЙИЧА PhD.04/05.06.2020.Tib.14.01 ИЛМИЙ  
КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА  
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**МАКСУДОВА МУХАЙЁ МАНСУРОВНА**

**КАТТА РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРНИНГ ЭКУ/ICSI  
ЖАРАЁНИДАГИ ТУХУМДОН СТИМУЛЯЦИЯСИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Максудова Мухайё Мансуровна**

Катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI

жараёнидаги тухумдон стимуляцияси ..... 3

**Максудова Мухайё Мансуровна**

Особенности стимуляции женщин старшего репродуктивного

возраста в протоколах ЭКО/ICSI ..... 25

**Mukhayyo Maksudova**

Features of ovarian stimulation in women of older

reproductive age in IVF/ICSI protocols ..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 50

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА  
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ МАРКАЗИ ҚОШИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРИШ БЎЙИЧА PhD.04/05.06.2020.Tib.14.01 ИЛМИЙ  
КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА  
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**МАКСУДОВА МУХАЙЁ МАНСУРОВНА**

**КАТТА РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРНИНГ ЭКУ/ICSI  
ЖАРАЁНИДАГИ ТУХУМДОН СТИМУЛЯЦИЯСИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.PhD/Tib458 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида ([www.akusherstvo.uz](http://www.akusherstvo.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим портали ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Туксанова Дилбар Исматовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ниязметов Рахматулла Эрматович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Андижон давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий амалий тиббий маркази қошидаги ҳузуридаги PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100124, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 132А. Тел./Факс: ((+99871) 263-33-14, e-mail: [obs-gyn@mail.ru](mailto:obs-gyn@mail.ru)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказининг ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100124, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 132А. Тел./Факс: (+99871) 263-33-14.

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Д.А. Алиева**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**М.М. Файзырахманова**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди

**Юсупов У.Ю.**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, академик

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бепуштлик дунёда яшовчи миллионлаб репродуктив ёшдаги инсонларни қамраб олиб, уларни оила ва жамоаларига таъсир этади. ЖССТ берган маълумотларига кўра «... бепуштлик муаммоси дунёдаги 48 миллион жуфтликлардан 186 миллионгача инсонларни ташкил қилган. Бугунги кунга келиб бепуштлиқдан дунё бўйлаб репродуктив ёшдаги 15% оилалар зарар кўриб, уларни сони афсуски камайиб бораётгани йўқ ...»<sup>1</sup>. Ёрдамчи репродуктив технологияларни (ЁРТ) ишлаб чиқилиши ва ривожланиши бепуштлиқни даволашдаги янги босқични яратиб берди. Экстракорпорал уруғлантиришнинг (ЭКУ) биринчи омадли натижаси 1978 йил Буюк Британияда, 1986 йилда эса Россияда, 2018 йилга келиб дунёда ЭКУ йўли орқали 8 миллиондан ортиқ бола дунёга келди. ЭКУни қўллаш бўйича дунёда Испания, Россия, Германия, Франция ва Буюк Британия етакчи ўринларни эгаллайди. ЭКУ самарадорлиги жуфтликнинг ёши, бепуштлик давомийлиги, илгари ўтказилган дастурлар, беморнинг тухумдон захираси ва шеригининг сперма сифати, эндометрийнинг имплантация салоҳияти ва бошқаларга боғлиқ. ЭКУ дастурида ҳомиладорлик 29 ёшдан кичик бўлган бепушт аёлларда 83%, 30-34 ёшдаги беморларда – 61%, 35-39 йил – 34%, 40 ёшдан катта бўлган аёлларда – 27,6% ва донор ооцитлардан фойдаланиш ҳолатларида - 71% ташкил этади. Бугунги кунга келиб, тухумдонни фаоллаштириш баённомасида пешоб ва рекомбинант гонадотропинларни (Гн) қўллашда гонадотропин рилизинг гормонининг (ГнРГ) агонистлари ва антагонистлари кенг қўлланилади. Бироқ, репродуктив ёш ортиган сари фаоллаштириш амалга оширилишига қарамай, ооцитларнинг сифати ёмонлашади, бу кўпинча анеуплоид эмбрионнинг шаклланишига олиб келади. 30-35 ёшдагиларда 24-29 ёшли аёлларга нисбатан анеуплоидия даражаси 5% га юқори ва ёш ўсиши билан прогрессив тезликда ўсиб бориши кузатилган. ЭКУ/ICSI цикли давомида анеуплоидия ооцитларнинг уруғланишининг паст даражаси, эмбрион имплантациясини сусайиши, эмбрионнинг ривожланмаслиги ва ҳомиладорликка эришиш самарадорлиги паст даражаси билан ўзаро узвий боғлиқдир. Юқорида айтилганларнинг барчаси катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ICSI баённомаларида тухумдонларни фаоллаштиришнинг оптимал усуллари танлаш замонавий гинекология ва репродуктологиянинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини такомиллаштириш борасида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада катта ёшли репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI баённомаларида гонадотроп фаоллаштириш ва *in vitro* ооцит уруғлантиришнинг самарадорлигини ошириш, ҳамда бу жараёнлар сифатига хавfli омилларни таъсири, ЭКУ/ICSI баённомасида ҳомиладорлик

<sup>1</sup> Adamson, G.D. Why are multiple pregnancy rates and single embryo transfer rates so different globally, and what do we do about it? // Fertil. Steril. - 2020. - Vol. 114. № 4. - P. 680-689

даражасини камайтиришда генитал патологияларнинг ўрнини, ооцитларнинг сони ва сифати, уруғлантириш ва эмбрион ривожланишида аёлларнинг гормонал ҳолатини ўрнини таҳлил қилиш, катта ёшли репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ICSI баённомасида рекомбинант ва пешоб гонадотропинларини қўллаш самарадорлиги, муддати ва давомийлиги оптимал даражасини ташлаш, ҳамда ЭКУ/ICSI баённомаси самарадорлигини ошириш ва башоратлаш учун текшириш алгоритми ва баллар жадвалини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, гинекологик касалликларни, эрта ташҳислаш ва самарали даволашга йўналтирилган чора-тадбирларни ўтказишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>1</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб бориш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПФ–216-сон «2022–2026 оналик ва болалик муҳофазасини янада кучайтириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хорижлик олимлардан Astrid de Bantel-Finet, Elisangela Arbo, Marina Colombani (2022) турмуш қурганларнинг бепуштлигини даволашда ЭКУ/ICSI технологияларидан фойдаланиш имкониятларини ўрганиб чиқишган; Dalton R. Budhram, Daniel Shi, Sarah D. McDonald, Stephen D. Walter (2019) аёлларда бепуштликнинг турли вариантларида ЁРТ технологияларини ишлаб чиқишган; Can Dai, Liang

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

Нц, Fei Gong ва бошқалар (2019) аёлларнинг бепуштлигига генетик хусусиятларининг таъсири ва улар асосида бундай беморларни даволаш алгоритми яратишган; Juan Shen, Quanmin Kang, Yuchan Mao (2020) бачадон найлари беркилиши хисобига бепуштлик бепуштлик келиб чиққан аёлларда ЭКУ самарадорлигини баҳолаш имкониятини ўрганиб чиқишган.

МДХ мамлакатларида олимлар Кулаков В. И. гинекологик беморларда ЁРТ мунозарали ва хали ҳал қилинмаган масалаларини ўрганган; Милутина М. А. ЭКУда тухумдон реакцияси суст бўлган аёлларда суперовуляцияни стимуляцияни қўллаш имкониятларини таҳлил қилган; Яковенко Е. М. ва Яковенко С. А. Бепуштликни бартараф этишда ЭКУ ва бошқа усуллари самарадорлигини ўрганишган; Лихачева В. В. Бепуштликнинг турли шаклларида иммунологик хусусиятлари ва уларни ЭКУ натижаларига таъсирини таҳлил қилишган; Паскар С. С. бепуштликни ЭКУ/ICSI асосида даволашда хусусийлаштирилган ёндошувнинг прогностик моделини таклиф қилган; Краснополская К. В., Бурумкулова Ф. Ф., Соколова Е. А. ва бошқалар бепуштлиқда ЭКУ самарадорлигига соматик патологияларнинг таъсирини таҳлил қилишган; Илина А. А. фолликуляр суюқликни ооцитларнинг сифати белгиловчи муҳит воситаси ва ЁРТ дастурлар натижаларига таъсирини таҳлил қилган; Лизикова Ю. А. ЭКУдан кейин ҳомиладорликнинг салбий асоратларини камайтириш ва ЁРТ самарадорлигини ошириш масалаларини борасида илмий изланишлар олиб борган.

Мамлакатимизда фертил ёшдаги аёлларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш, самарали даволаш ва олдини олиш борасида қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда (Ж. Ж. Қурбонов, 2021; С. Н. Султонов, 2021; М. Ю. Асатова, 2021; Д. Қ. Нажмутдинова, 2022; Ф. М. Аюпова, 2022; Ш. А. Зуфарова, 2022 ва бошқалар). Бироқ, катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини такомиллаштирилмаган, шу билан бир қаторда генитал ва экстрагенитал патологияларда бепуштликнинг турли шакллари учун ЁРТ усулларини ривожлантириш ва такомиллаштириш, ҳамда уларнинг самарадорлигини баҳолаш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Лекин шуни таакидлаш зарурки, мамлакатимизда юқори сифатли ооцитлар, эмбрионларни олиш ва уларни ёш жиҳатидан мослашувини таъминлаш механизмларини, республика ЭКУ/ICSI баённомаларни ва ЭКУ билан ҳомиладор бўлган аёлларни ҳолатини баҳолаш бўйича тадқиқотлар етарли даражада эмас.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасининг «Турли иқлим шароитларида фертил ёшдаги аёллар патологик ҳолатларни батараф қилишнинг замонавий технологиялари» (2018-2022) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** ЭКУ/ICSI баённомаларида катта репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдонларни стимуляция қилиш усулларини оптималлаштиришдан иборат.

### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

катта ёшли репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI баённомаларида гонадотропик стимуляция самарадорлигини баҳолаш;

*in vitro* ооцит уруғлантиришнинг самарадорлиги ва сифати учун хавфли омилларни аниқлаш, аёлларнинг ЭКУ/ICSI баённомасида ҳомиладорлик даражасини камайтиришда генитал патологияларнинг ўрнини баҳолаш;

ооцитларнинг сони ва сифатиغا, уруғлантириш ва эмбрион ривожланиш даражасига аёлларнинг гормонал ҳолати таъсирини баҳолаш;

катта ёшли репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ICSI баённомаларида рекомбинант ва пешоб гонадотропинларини қўллаш муддати, давомийлиги ва самарадорлигини баҳолаш;

юқори репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ICSI протоколи самарадорлигини башоратлар мақсадида текшириш алгоритми ва баллар жадвалини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2015-2020 йилларда Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказининг бирламчи ва иккиламчи бепуштлик билан хасталанган экстракорпорал уруғлантириш усули қўлланилган 124 нафар аёлларда асосий гуруҳни 92 нафар аёллар ва назорат гуруҳи 32 нафар аёллар ташкил қилган.

**Тадқиқотнинг предмети** бўлиб, катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI баённомасида тухумдон стимуляциясини такомиллаштириш мақсадида комплекс рекомбинант ва пешоб гонадотропинлари, беморларнинг периферик қони, стимуляция қилинган ооцитлар, сперма сифати, эмбрион сифатини баҳолаш материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини такомиллаштиришда функционал, биокимёвий, иммунофермент, цитологик, морфологик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ICSI баённомасида пешоб гонадотропинларидан фойдаланиш рекомбинант фолликула стимулловчи гормон билан таққослаганда эмбрион ривожланишининг юқори динамикаси, ривожланишнинг 5 кунда эмбрионнинг бачадон бўшлиғига ўтказилишининг юқори даражаси, ҳамда «морула» ва «бластоцист» босқичларида криоконсервация даражасини юқорилиги билан тавсифланган;

катта репродуктив ёшдаги аёлларда пешоб гонадотропинларини қўллашда бешинчи кун эмбрионлари кўпроқ бўлишини ҳисобга олсак, экстракорпорал уруғлантиришга қайта келган беморларга фақат пешоб гонадотропинларидан фойдаланилган;

катта репродуктив ёшдаги аёлларда экстракорпорал уруғлантириш натижалари тубэктомия ўтказишдан олдин дастлабки ооцитларни олиш орқали сезиларли даражада ошиши, тубэктомиядан сўнг овариал захиранинг жадал пасайиши кузатилади, катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ICSI баённомаларида ҳомиладорлик даражаси тухумдонлар етишмовчилиги,

сурункали салпингоофорит ва кломифен резистентлиги бўлмаган тақдирда ортиши исботланган;

биринчи марта катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ICSI баённомаси ижобий натижасини башоратлаш ва самарадорлигини баллик баҳолаш жадвали ишлаб чиқилиб, унга кўра 3 балл - бошланғич поғона, 4-6 баллгача клиник ҳомиладорлик эҳтимоли 21,8 баробарга, прогностик 7-9 балл даражасида ҳомиладорлик эҳтимоли 0-3 баллга эга беморларга нисбатан 120 баробарга ошиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

рекомбинант фолликула стимулловчи ва айниқса пешоб гонадотропинларини қўллаган ҳолда, катта ёшдаги ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ЭКУ+ICSI баённомалари бўйича тавсиялар ҳамда стимуляция муддати ва давомийлиги баҳоланган;

катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ самарадорлигини башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилган;

катта ёшдаги ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда тухумдон стимуляция бошланишидан аввал ва гонадотропинлар юборилгандан сўнг 3чи кунда ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ ва ингибин В миқдорини аниқлаш, фаоллаштирувчи триггер юборилган куни – ФСГ, ЛГ ва эстрадиол миқдори, ооцитлар олинишининг 3-5 кунларида уруғлантириш, эмбрионнинг бачадон бўшлиғига трансплантация қилишнинг 14-кунда хорионик гонадотропин миқдори ва 1-2 hafta мобайнида ултратовуш текширувда ҳомила тухумининг баҳолаш тартиби мужассамланган;

катта ёшдаги ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ЭКУ+ICSI баённомасининг самарадорлигини баҳолаш учун 7 параметрдан иборат балл шкаласи ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган функционал, биокимёвий, иммунофермент, цитологик, морфологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини такомиллаштиришнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, репродуктив тизим органларига жарроҳлик аралашувларнинг аҳамияти, тухумдонлар етишмовчилиги мавжудлиги, катта ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ЭКУ+ICSI самарадорлигида кломифен резистентлиги, катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ баённомаларда ҳомиладорлик даражаси анамнезида тухумдон етишмовчилиги, анамнезда сунъий аборт, тубэктомия бўлмаган тақдирда ортишини баҳолашнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ЭКУ+ICSI баённомаси натижаларни башоратлашда текшириш учун алгоритм ва самарадорлигини баҳолаш жадвали ишлаб чиқилган бўлиб, унга кўра 0-3 балл кўрсаткичга эга беморларга нисбатан 3 балл кўрсаткичи бошланғич, 4 дан 6 баллгача кўрсаткичда клиник ҳомиладорлик эҳтимоли 21,8 баравар ошиши, башоратлаш градацияси 7-9 балл кўрсаткичда эса ҳомиладорлик эҳтимоли 120 мартаба ошиши ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланган.

**Тадқиқот натижаларнинг жорий қилиши.** Катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Бепуштликка учраган катта репродуктив ёшдаги аёлларни юритиш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 20 январдаги 8-н-д/2-сон маълумотномаси). Мазкур тавсияномада катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини кломифен резистентлиги, катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ баённомаларда ҳомиладорлик даражаси анамнезида тухумдон етишмовчилиги, анамнезида сунъий аборт, тубэктомия бўлмаган тақдирда ортишини баҳолаш орқали касалликни эрта ташҳислаш ва аёлларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини такомиллаштириш натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳридаги «Центр здоровья женщин Laylon» ва «Doctor DI» ихтисослаштирилган клиникаларида қўлланилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 декабрдаги 08-41744-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши ва катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ЭКУ+ICSI баённомаси самарадорлигини баллик баҳолаш жадвалига асосан, 3 балл кўрсаткичи бошланғич ҳисобланиб, 0-3 балл кўрсаткичга эга беморларга нисбатан 4 дан 6 баллгача кўрсаткичда клиник ҳомиладорлик эҳтимоли 21,8 баравар ошиши, прогностик 7-9 балл кўрсаткичда эса ҳомиладорлик эҳтимоли 120 мартаба ошиши ва аёлларнинг ҳаёт сифатини ошириш имкони берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та

мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Катта ёшдаги аёлларнинг репродуктив фаолияти ва ЭКО-технология имкониятларининг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида ушбу тиббий муаммонинг фундаментал илмий маълумотлари таҳлил қилинган. Адабиёт шарҳида муаллиф катта репродуктив ёшдаги аёлларда репродуктив функциянинг ўзига хос хусусиятлари, тухумдонлар захирасини баҳолашга замонавий ёндашувлар, катта ёшдаги аёлларда тухумдонларни стимуляция қилиш хусусиятлари, замонавий нуқтаи назар ҳақида замонавий адабий маълумотларга изоҳ бериб ўтади, ЭКУ цикллари, катта репродуктив ёшдаги аёлларда ооцитлар ва эмбрионларнинг морфо-функционал хусусиятлари, бу муаммонинг ҳал қилинмаган масалаларини ва уларни ҳал қилиш зарурияти бўлганлигини очиб беради.

Диссертациянинг «**Бепуштлиқ билан хастланган аёлларни клиник шароитда баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилаётган аёлларнинг клиник маълумотлари, ооцит стимуляцияси протоколи ва ЭКУ/ЭКУ+ICSI, тадқиқот усуллари мавжудлиги ёритилган. Россия тиббиёт фанлари Академиясининг Д.О. Отт номли акушерлик ва гинекология илмий-тадқиқот институтининг ёрдамчи репродуктив технологиялар бўлимида кузатилган 124 ёшдан 34 ёшгача бўлган 45 нафар бемор-аёллар ўртасида сўров ўтказилган. Беморлар ушбу тадқиқотда иштирок етишга ёзма розилик берган. Тадқиқот очик тарзда, проспектив, тасодифий бўлган.

Тадқиқотга беморларни жалб этиш мезонлари қуйидагилардан иборат эди: 34-45 ёш; бепуштлиқ (ановуляция, най-перитониал, комбинацияланган); ЭКУ циклида иштирок етиши; ЭКУ циклида тухумдонларни стимуляция қилиш учун рекомбинант ёки пешоб гонадотропинларидан фойдаланиш; гипофиз безини десенситизация қилиш учун ГнРГ антагонистларидан фойдаланиш. Истисно мезонлари қуйидагилар эди: гипер ва гипогонадотропик тухумдон етишмовчилиги; поликистоз тухумдон синдроми; II - III даражали семириш; оғир соматик касалликлар;

ҳозирда ёки анамнезда қайд этилган хатарли ўсмалар. Беморларнинг клиник текширувига анамнез ҳулосаларини йиғиш, бирламчи текшириш, гинекологик текширув киради. Беморлар 2 гуруҳга бўлинган: асосий гуруҳ (92 бемор), уларга рекомбинант ФСГ - Пурегон (Органон, Нидерландия) ёки Гонал-Ф (Сероно, Германия) менструал циклининг 2-кунидан бошлаб тухумдонларни стимуляциялаш учун АОК амалга оширилган; таққослаш (32 нафар бемор аёл), улар ҳайз даврининг 2-кунидан бошлаб сийдик гонадотропинлар препаратлари билан АОК қилинган (Менопур, Ферринг, Швейцария). Биринчи ва иккинчи гуруҳлардаги гонадотропинларнинг бошланғич дозаси 150-250 ИУ ташкил этди. ГнРГ антагонистлари - Оргалутран (Мерк, АҚШ) ёки Цетрорелих (Сероно, Германия) бир сутка давомидаги етакчи фолликул диаметри 13-14 мм га етганидан кейин (мослашувчан протокол) 0,25 мг миқдорда тери остига киритилди. Фолликулаларни якуний етилиши сони 3 та фолликулага етганда (рекомбинант ХГЧ, Овитрел (6,5 минг ИУ) (Сероно, Германия) ёки пешоб ХГЧ, Прегнил (10 минг МЕ) (Мерк, АҚШ) диаметри 17 мм ва ундан ортиқ бўлган ҳолда тавсия этилади. Барча беморларга интравагинал равишда ҳомиладорликни тасдиқлаш ёки инкор этиш учун утрожестан препаратини кунига 600 мг эмбрион кўчирилгандан кейин 14-кун қонда ХГЧ нинг  $\beta$ -суббирлигини аниқлашга мувофиқ чиқариб ташланмагунча буюрилган. Ҳомиладорлик тести ижобий деб ҳисобланиши учун ХГЧ даражаси 20 ИУ/л дан ортиқ бўлиши керак (биокимёвий ҳомиладорлик). Клиник ҳомиладорликнинг ултратовуш диагностикаси эмбрион кўчирилгандан сўнг 21 кун ўтгач амалга оширилди, шундан сўнг беморларнинг кейинги босқичдаги даволаниши белгиланди. Ҳомиладорлик тасдиқланган беморларда парваришлаш терапияси 7-8 ҳафтагача, агар керак бўлса, ҳомиладорликнинг 12-13 ҳафтасигача индивидуал равишда давом эттирилди. Ҳомила ташлаш ҳавфи мавжуд бўлса, комплекс терапияга гемостатик ва седатив хусусиятига эга бўлган дорилар киритилиб прогестероннинг дозаси кунига 800 мг гача оширилган.

Тадқиқот давомида ЭКУ цикларида тухумдонларни стимуляция қилишнинг қуйидаги кўрсаткичларини таҳлил қилди: гонадотропинларнинг курс дозаси; тухумдонларни стимуляция қилиш давомийлиги; ўсаётган фолликуллар сони; фолликулаларнинг якуний триггер куни; тухумдон пункцияси амалга оширилишининг частотаси; тухумдон пункцияси амалга оширилган куни; пункция давомида олинган ўртача ооцитлар сони; ооцитлар олинмаган тухумдон пункциясининг частотаси; фолликулалар ўсишининг етишмаслиги туфайли стимуляция циклини бекор қилиш частотаси. Кичик тос аъзоларининг ултратовуш текшируви Медисон қурилмасида (Жанубий Корея) ўтказилди. 7,5 Мгц sensor ёрдамида трансвагинал текшириш техникаси ишлатилди. Ултратовуш текшируви миометриум (тузилиш, тугунларнинг мавжудлиги, тугунларнинг катталиги, уларнинг тузилиши), эндометриум (қалинлиги, тузилиши), тухумдонлар (антрал фолликулаларнинг ҳажми ва сони) ҳолатини аниқлади. Менструал циклининг 2-3-кунларида овариал захирани баҳолаш учун антрал фолликуллар ҳисобланди. Ултратовуш тухумдонларни стимуляция қилиш даврларида

фолликуланинг ўсиши ва эндометрий қалинлигини кузатиш, шунингдек, шубҳали ҳомиладорликни аниқлаш ва мониторинг қилиш учун ишлатилди. Беморларнинг қонидаги гормон миқдорини аниқлаш учун меъёрий тўпламлар ёрдамида иммунофермент усули қўлланилди. Менструал циклни 2-3-кунларида фолликулани стимуляция қилувчи гормон (ФСГ), лютеинлаштирувчи гормон (ЛГ), эстрадиол (Е2), пролактин, эркин тестостерон, дегидроэпиандростерон-сулфат (ДГА-С), 17-оксипрогестерон, В-ингибин миқдорлариг қон зардобиди аниқланди; ҳайз циклининг кунидан қатъий назар антимюллер гормони (АМГ) миқдори аниқланди. Ооцитларнинг триггер якуний етилган куни қон зардобиди ЛГ ва Е2 нинг миқдори аниқланди. Эмбрион кўчирилгандан кейин 14-куни ҳомиладорликни аниқлаш учун беморларнинг қон зардобиди хорионик гонадотропиннинг  $\beta$ -суббирлиги миқдори иммунохемилюминесцент усули билан аниқланди.

*Тухумдонларнинг трансвагинал пункцияси* хорионик гонадотропиннинг овуляция дозаси киритилгандан 36 соат ўтгач кичик операция хонасида қисқа муддатли вена ичига наркоз юбориш ва УТТ назорати остида амалга оширилди. Вакуумли сўргич ёрдамида фолликуляр суюқлик стерилланган пробиркаларга берилди. Олинган фолликуляр суюқлик ооцитларни аниқлаш ва уларни кейинчалик уруғлантириш мақсадида эмбриологга топширилди. Ооцитларнинг сифатини аниқлаш ва баҳо бериш микроскопик усулда амалга оширилди. Ооцитнинг етуклик даражаси ооцит-cumulus комплексларининг ҳолати билан баҳоланди. Морфологик хусусиятларга кўра, ооцитлар етук, етишмаган ва дегенеративларга бўлинди. Олинган ооцитларни уруғлантириш учун ҳар бир ооцит учун камида 100 минг фаол ҳаракатланувчи сперматозоид концентрациясига эришилгунга қадар, ооцитлар лункасига томчилар билан сиртга чиққан сперматозоидлар билан суюқлик қўшилди. Уруғлантирилгандан кейинги кунда cumulus oophorusдан чиқарилган ооцитлар янги муҳитли лункаларга ўтказилди, уруғлантириш эса 2 пронуклеус мавжудлиги орқали баҳоланди. Эмбриологик ICSI процедурасини ўтказишдан аввал ооцитлар гиалуронидаза ферменти ёрдамида кумулус хужайраларидан тозаланди. Ферментлар билан ишлов берилгандан сўнг, ооцитлар буферланган HEPES муҳитида ювилди.

ICSI якунида ооцитлар зудлик билан културал муҳитга ўтказилди ва кейинчалик *in vitro* уруғлантиришнинг стандарт усулидан кейин худди шу тарзда етиштирилди. Ушбу амалиётда ICSI усули эркак бепуштлиги омили бўлган беморларда қўлланилди.

Эмбрионларнинг сифати қуйидаги параметрларнинг йиғиндиси асосида баҳоланди: эмбрионларнинг парчаланиш тезлиги, бластомерларнинг симметрияси, цитоплазматик фрагментация даражаси (<10%, 10-30%, >30%), бластомерларнинг мултинуклеарлиги. Тадқиқотда А. Van Steirghem (1995) бўйича эмбрион сифатининг таснифланиши қўлланилди. Бластоцист босқичига етган эмбрионлар Гарднер (1999) бўйича таснифланди.

Эмбрионларни бачадон бўшлиғига ўтказиш Edwards-Wallace типидидаги маҳсус бир марталик катетер ёрдамида *in vitro* етиштириш бошланганидан кейин 3-4 ёки 5 сутка (72-96-120 соат) мобайнида амалга оширилди.

Эмбрионлар микроскоп остида махсус бир марталик катетерга жойлаштирилди ва цервикал канал орқали беморнинг бачадон бўшлиғига киритилди. Ўтказиладиган эмбрионлар сони индивидуал тарзда, ҳар бир аниқ вазиятга нисбатан алоҳида танланди, аммо 2 эмбриондан ошмади.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш, шунингдек чизмалар ва диаграммаларни тузиш OriginPro 7,5 амалий дастурий таъминот тўплами (Microsoft, АҚШ) ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Текширилаётган беморларнинг соматик ва репродуктив саломатлиги ҳолати**» деб номланган учинчи бобида текширилаётган беморларнинг клиник тавсифномалари, тухумдонларни стимуляция қилиш кўрсаткичлари келтирилган. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, биз кўриб чиққан икки гуруҳ ёш, тана массаси индекси, бепуштлик давомийлиги билан таққосланса бўлади. Бепуштликнинг давомийлиги асосий гуруҳда ўртача  $8,3 \pm 5,2$  ва  $7,7 \pm 4,6$  йилларни ташкил этди. Бирламчи бепуштлик ҳар учинчи беморда содир бўлган. 83 беморда иккиламчи бепуштлик аниқланди.

Ҳам асосий, ҳам таққослаш гуруҳида бепуштликнинг энг кенг тарқалган этиологик омили – найчалар омили (асосий ва назорат гуруҳларида мос равишда 66,3 ва 68,8%), эркак омили 39,1 ва 34,4% ҳолларда, эндокрин касалликлар (ановуляция/НЛФ) - 26,1 ва 15,6% ҳолларда, идиопатик - 1,1 ва 3,1% ҳолларда мос равишда таққослаш ва асосий гуруҳларида аниқланган. Менструал циклнинг бузилиши 5,5 ва 12,5% ҳолларда кузатилган.

Иккиламчи бепуштлик кузатилган беморларнинг анамнезида асосий гуруҳдаги ҳомиладорликнинг максимал сони 7, таққослаш гуруҳида – 5ни ташкил этди. Анамнезда бир марта туғруқ асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳидаги беморларнинг 23,9 ва 34,4% бўлган. Такрорий туғруқ асосий гуруҳдаги аёлларнинг 4,4%да кузатилган. Ягона ва кўп сунъий, ҳамда спонтан абортлар, ривожланмаган ҳомиладорлик иккала гуруҳдаги беморларнинг анамнезида бўлган.

Тадқиқот гуруҳларида катта репродуктив ёшдаги аёлларда гинекологик касалликлар билан касалланиш бўйича сурункали салпингофорит (78,3 ва 87,5%), бачадон миомаси (26,1 ва 15,6%), жинсий йўлларнинг инфекциялари (63 ва 65,6%) биринчи ўринда туради. Асосий ва таққослаш гуруҳларидаги беморларнинг 80 ва 91,2% жарроҳлик тарихига эга эди. Асосий беморларнинг 66,7% ва таққослаш гуруҳининг 76,5% лапароскопик жарроҳлик амалиётини ўтказдилар, аёлларнинг учдан биридан кўпроғи лапароскопия амалиётини такроран ўтказдилар. Лапаротомия анамнезда содир бўлган, деярли ҳар учинчи беморда, такрорий лапаротомия асосий гуруҳдаги аёлларнинг 4,4% томонидан амалга оширилган. Бачадон ичи жарроҳлик амалиёти иккала гуруҳнинг ҳар иккинчи беморида кузатилди, гистероскопия ҳар учинчи беморда учради. Бачадона операцияларидан энг кенг тарқалганлари бу бачадонда эндометриоз ўчоқдарининг коагуляцияси (22,2%), миомэктомия (12,2%), кесар кесилиши (4,4%). Бачадон найчалари бўйича операциялардан сактосальпинкс амалга оширилди (11,7%), бачадон найчаларини икки томонлама олиб ташлаш (21,8%), бир томонлама тубэктомия (8,6%), найчаларнинг ўтказувчанлигини тиклаш бўйича

операциялар (13,8%), тос аъзоларида спайкаларни ажратиш беморларнинг ярмидан кўпроғида амалга оширилди, салпингоовариолизис аёлларнинг ярмида ўтказилган, ҳар бешинчи бемор аёлда найчаларнинг ўтказиш даражаси талаб меъёрида бўлган. Тухумдон жарроҳлиги асосий гуруҳда ҳар тўртинчи бемор ва таққослаш гуруҳида – ҳар учинчи беморда амалга оширилган. Битта тухумдонни резекция қилиш амалиёти беморларнинг 8,5% га қўлланилди, аёлларнинг 20,6% тухумдон цистэктомияси ўтказилди, текширилганларнинг 3,2% бир томонлама овариэктомия ташҳиси қўйилди. Текширилаётган гуруҳдаги аёлларда гормонал касалликларни коррекция қилиш учун циклнинг иккинчи босқичида экстроген-гестагенн даволаш қўлланилди, пролактинни камайтирувчи дорилар ва гестогенлар билан даволаш ўтказилди. ГнРГ агонистлари ташқи генитал эндометриозни даволаш учун ҳам ишлатилган. ГнРГ агонистлари кўпинча ташқи-генитал эндометриозни даволаш учун иккала гуруҳда ҳам қўлланилган. Иккала текширилган гуруҳда ҳам бошқа турдаги касалликлар аниқланди. Энг кўп аниқланган соматик патологиялар юрак-қон томир (20,2%), гепатобилиар (11,3%), эндокрин (12,1%) бўлган, камдан-кам ҳолларда сийдик, нафас олиш тизимлари, ошқозон-ичак тракти касалликлари эди.

Биз ўтказган тухумдон стимуляцияси асосий гуруҳдаги аёлларнинг 70,3% ва таққослаш гуруҳидаги беморларнинг 68,8% анамнезда биринчи бўлган. Гуруҳларда сезиларли фарқлар аниқланди: кломифен цитрат стимуляцияси асосий гуруҳ беморларнинг 10,9% ўтказилган бўлиб, таққослаш гуруҳларида эса 29% ташкил этиб асосий гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 3 маротаба кўп учраган; кломифен резистентлиги - асосий ва таққослаш гуруҳларининг 11,9 ва 28,2% ҳолатларида кузатилган. ЭКУ амалиёти иккала гуруҳларда деярли ҳар учинчи беморнинг касаллиги тарихида учраган (29,7 ва 31,3%).

Анамнездан бизга маълум бўлган протоколлар орасида қисқа муддатли стимуляция протоколи асосий гуруҳда 6,6% беморларда кузатилган бўлса, таққослаш гуруҳида эса қисқа ва рФСГ билан узоқ протокол, ҳамда ГнРГ ва рФСГ антагонистлари билан протоколи бир хил частотада аниқланган (6,3%). Ушбу гуруҳлардаги турмуш ўртоқларнинг эякулятини ўрганиш иккала гуруҳларда ҳам спермограммани меъерий қийматлар 38%да аниқланган. Сперма таҳлилида салбий ўзгаришларнинг кенг тарқалган шакллари асосан астенотератозооспермия (19,6 ва 29%) ва тератозооспермия (14,1 ва 12,9%) кўринишида бўлган. Донор спермаси асосий ва назорат гуруҳларда 7,6 ва 9,7% ҳолларда қўлланилган.

Юқорида айтилганларнинг барчаси тухумдонларни стимуляцияси усуллари индивидуал танлаш орқали ЁРТ тактикасини такомиллаштиришни талаб қилди.

Тадқиқот ЭКУ/ЭКУ+ICSI циклида тухумдонларни стимуляция қилишнинг қуйидаги кўрсаткичлари таҳлил қилинди: гонадотропинларнинг курс дозаси; тухумдонни стимуляция қилиш давомийлиги; ўсаётган фолликуллар сони; фолликулаларнинг якуний пишиб етишининг кўзғатувчиси киритилган кун; тухумдон пункциясининг частотаси; тухумдон пункциясининг куни; пункция пайтида олинган ооцитларнинг ўртача сони;

ооцитлар олинмаган тухумдоннинг пункциясининг частотаси; фолликуллар ўсиши ортда қолиши ҳисобига стимуляция циклини тўхтатиш частотаси. рГН ёрдамида тухумдонларни стимуляция қилиш давомийлиги мГН дан фойдаланганда сезиларли юқори бўлди (1-жадвалга қаранг). Жумладан, асосий гуруҳда стимуляция давомийлиги  $9,3\pm 0,2$  кун, таққослаш гуруҳида эса  $8,6\pm 0,3$  ( $p<0,05$ ) кунни ташкил этди. Бундан ташқари, таққослаш гуруҳида, якуний етилиш триггери асосий гуруҳга нисбатан аввалроқ киритилди (мос равишда менструал циклининг  $10,5\pm 0,3$  ва  $11,4\pm 0,2$  кунни,  $p<0,05$ ).

### 1-жадвал

#### Текширилган гуруҳдаги беморларда гонадотропинлар ёрдамида тухумдонларни стимуляция қилиш кўрсаткичлар ( $M\pm m$ )

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ	Таққослаш гуруҳи	p
Гонадотропинларнинг курс миқдори, МЕ	2035,4±93,9	1947,6±131,4	
Стимуляция давомийлиги, кунлар	9,3±0,2	8,6±0,3	>0,05
Етилаётган фолликулалар сони	7,5±0,5	5,7±0,5	<0,05
Фолликулларнинг якуний етилиши триггери киритилган кун, д.м.ц.	11,4±0,2	10,5±0,3	<0,05
Тухумдонлар пункциясини ўтказиш даражаси, %	91,8	93,8	>0,05
Тухумдонлар пункциясини ўтказиш кунни, д.м.ц.	13,3±0,3	12,8±0,3	>0,05
Тухумдонлар пункцияси натижасида олинган ооцитларнинг ўртача сони	6,4±0,5	5,6±0,7	>0,05
Ооцитлар олинмаган тухумдонлар пункцияси частотаси яичников, %	7,6	6,3	>0,05
Циклни бекор қилиш частотаси (тухумдонларнинг гонадотроп стимуляцияси натижасида фолликулалар ўсишининг тўхташи), %	1,1	0	>0,05

Ультратовуш мониторингида аниқландики, гонадотроп стимуляция давомида ўсиб бораётган фолликуллар сони асосий гуруҳ беморларида таққослаш гуруҳидагиларга нисбатан 1,32 марта юқори эди:  $7,5\pm 0,5$  ва  $5,7\pm 0,5$ , мос равишда ( $p<0,05$ ). Тухумдон пункцияси орқали олинган ооцитлар сони, гонадотропинларнинг умумий миқдори, тухумдон пункциясининг частотасида ва текширилаётган гуруҳларнинг беморларида тухумдон пункцияси кунда статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар қайд этилмади.

Корреляцион таҳлил беморларнинг ёши ва фолликуллар пункцияси ёрдамида олинган ооцитлар сони ўртасида муносабат мавжудлиги аниқлади. Эрақак бепуштлик омилига эга беморларда мазкур омил йўқ беморларга нисбатан 1,45 марта кўп сонли ооцитлар олинди (мос равишда  $5,3\pm 0,5$  ва  $7,7\pm 0,7$ ,  $p<0,01$ ). Протоколга кириш вақтида текширув гуруҳидаги аёлларда тухумдонларнинг гормонал функцияси етишмовчилиги бўлса,

гонадотропинларнинг сарф дозаси ва тухумдонларни стимуляция қилиш давомийлиги оширилди. Жумладан, тухумдонларнинг нормогонадотроп гормонал етишмовчилик ҳолларида гонадотроп доза  $2070,9 \pm 99,1$  МЕ, етишмовчилик бўлмаган тақдирда -  $1894,7 \pm 120,2$  МЕни ташкил этди ( $p < 0,001$ ). Тухумдон функцияси нормогонадотропик, нормопрولاктинемик гормонал етишмовчилик мавжудлигида стимуляция давомийлиги сезиларли даражада фарқ қилмади, бу  $9,2 \pm 0,3$  кунни, ушбу омилнинг мавжуд бўлмаганида эса  $9,1 \pm 0,2$  кунни ташкил этди ( $p > 0,05$ ). Тухумдонларда ўтказилган жарроҳлик аралашувлари гонадотропик стимуляция самарадорлигини пасайтиради. Хусусан, анамнезда тухумдон кистасини олиб ташлаш мавжуд бўлганда беморларда тухумдон пункциси давомида олинган ооцитлар сони анамнезда ушбу жарроҳлик аралашувли бўлмаган гуруҳига қараганда сезиларли даражада  $1,48$  баравар кам бўлиши кузатилди ( $4,6 \pm 0,7$  ооцитлар) ( $6,8 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ). Анамнезда тухумдон кистасини олиб ташлаш мавжуд бўлган аёлларда ооцитлар сони  $2$  баравар кам бўлиб,  $3,3 \pm 0,7$ га тенг эди, бу аралашув бўлмаган ҳолда кўрсаткич  $6,5 \pm 0,5$ ни ташкил этди ( $p < 0,05$ ). Анамнезда тубэктомия мавжуд бўлганда, олинган ооцитлар сони ҳам  $1,52$  марта бўлган, яъни  $6,1 \pm 0,5$ ни ташкил қилган, йўқ бўлганда эса  $9,3 \pm 1,8$  ооцитлар олинган ( $p < 0,05$ ).

Шундай қилиб, тухумдонларни стимуляция қилиш самарадорлиги ва олинган ооцитлар сонига турли омиллар таъсирининг қиёсий ўрганилиши ўтказилди. Беморнинг ёши, эркак бепуштлиги омили, тухумдонларнинг гормонал функцияси ҳолати, тухумдонлар ва найчалардаги жарроҳлик аралашувлари муҳим омиллар ҳисобланади. Таъкидлаш жоизки, рГТдан тухумдонлар функциясини стимуляция қилишда рГТдан фойдаланиш мақсадга мувофиқ, негаки ооцитлар сони анча юқори эди. Тухумдонларнинг стимуляцияга жавоби турли омилларга боғлиқ бўлиши мумкинлигини эътироф этиш зарур.

Жумладан, гонадотропин стимуляциясига заиф жавоб кузатилган беморда бачадон миомаси ( $55,2\%$ ), цистэктомия ( $72,7\%$ ) ва агар беморда туғруқ бўлмаса ( $43,1\%$  ҳолатларда) кузатилади.

2-жадвалда ЭКУ/ICSI протоколида тухумдонлар реакциясининг гонадотропин стимуляциясига гормонлар даражаси ва ёшига боғлиқлиги тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

## 2 – жадвал

### ЭКУ/ICSI протоколида тухумдонлар реакциясининг гонадотропин стимуляциясига гормонлар даражаси ва ёшига боғлиқлиги ( $M \pm St$ )

Кўрсаткич	Тухумдонларнинг «сув жавоби»	4 ва ундан кўп ооцитлар олинди	P
Ёш	$38,8 \pm 0,5$	$37,6 \pm 0,3$	$< 0,05$
2 д.м.ц. нмоль/л.га ФСГ	$7,8 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,2$	$< 0,01$
АМГ	$1,2 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	$< 0,005$

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, стимуляцияга заиф жавоб берадиган аёлларда менструал циклининг иккинчи ўн йиллигида ФСГ

миқдори  $7,8 \pm 0,4$  нмоль/л.ни ташкил этган бўлса, ижобий натижага эга бўлган гуруҳда эса унинг миқдори ўртача  $6,4 \pm 0,2$  нмоль/л.ни ташкил этди, бу ўз навбатида сустр натижалари аёлларга нисбатан 1,22 мартаба паст бўлган ( $p < 0,01$ ). Сустр натижаларга эга бўлган аёлларнинг периферик қонидаги АМГ миқдорини таҳлил қилиш  $1,2 \pm 0,2$  нмол/л.ни ташкил этди, стимуляцияга яхши жавоб берадиган беморларда эса  $2,2 \pm 0,2$  нмол/л.ни ташкил этди, бу заиф жавобли аёлларнинг кўрсаткичларидан 1,83 барабар юқоридир ( $p < 0,005$ ).

Айтиш зарурки, асосий гуруҳда 4 ва ундан ортиқ ооцит олиш имконияти таққослаш гуруҳига нисбатан (58,1%) бир мунча юқори (65,2%) ( $OR=1,35$ ,  $p < 0,05$ ). Олинган маълумотлар етарли миқдордаги ооцитларни олиш учун тухумдонларни стимуляция қилишнинг тавсия этилган усулининг самарадорлигини кўрсатади.

Сўнг гонадотропин томонидан сарфланган курс дозасини таҳлил қилдик. Дарвоқе, анамнезда миомэктомия мавжуд ҳолда, тухумдон стимуляция қилиш учун гонадотропиннинг курс дозаси ўртача  $2437,7 \pm 241,2$  МЕни ташкил этади, зеро бу кўрсаткич миомэктомияга чалинган беморларга нисбатан 1,26 мартаба кам ( $p < 0,05$ ) -  $1953,6 \pm 80,4$  МЕ. Шунинг учун, миометрия тузилмасининг ўзгариши, гонадотропинларнинг катта захирасини талаб қилган ҳолда, маълум даражада ооцитларнинг етилишига таъсир қилади деб тахмин қилиш мумкин. Бу анамнезда миомэктомия бўлган беморларда гонадотропинлар билан стимуляция қилинганида тухумдондаги ооцитларнинг камроқ сони билан тасдиқланади. Шунингдек, миомэктомия бўлган 15 нафар аёлнинг 3 нафариди стимуляция пайтида ооцитлар олинмади, бу 20% ҳолларни ташкил этди, миомэктомия қилинмаган беморлар гуруҳида бу кўрсаткич 4,5% ( $p < 0,05$ )ни ташкил этди. Шу билан бирга, анамнезда тухумдонларнинг кломифен резистентлиги мавжуд бўлганда аёлларда, тухумдонларни стимуляция қилиш давомийлиги тухумдонларнинг кломифен резистентлиги бўлмаган аёлларга нисбатан 1,13 барабар қисқа ( $p < 0,05$ ) бўлиб, бу кўрсаткич мос равишда  $8,2 \pm 0,3$  ва  $9,3 \pm 0,2$  кунни ташкил этди.

Олинган маълумотлар тухумдонларнинг анамнезда кломифен резистентлиги бўлган ёки бўлмаган 1 беморга тўғри келадиган пронуклеусларсиз (0p) зиготаларнинг ўртача сонига тўғри келади. Жумладан, анамнезда тухумдонларнинг кломифен резистентлиги мавжуд бўлганда, 1 беморга тўғри келадиган пронуклеуссиз (0p) зиготаларнинг ўртача сони  $2,3 \pm 0,6$ , резистентлик бўлмаган ҳолда эса  $0,9 \pm 0,1$  ни ташкил этади, бу эса ўз навбатида 2,56 барабар кўпдир ( $p < 0,05$ ).

Диссертациянинг «**Катта репродуктив ёшдаги беморларда уруғлантириш хусусиятлари ва ЭКУ/ЭКУ+ICSI циклининг самарадорлиги**» деб номланган тўртинчи бобида уруғлантириш усуллари ва натижалари келтирилган. Биз беморларнинг текширилган гуруҳларида уруғлантиришни турли йўллар билан амалга оширдик. Икки гуруҳ беморларининг ярмидан кўпи *in vitro* шароитида 64,7% - асосий гуруҳда ва 66,7% - таққослаш гуруҳида спонтан (ЭКО) уруғлантирилди, ICSI беморларнинг 35,3% рГН (асосий гуруҳ), 33,3% да эса мГН қўллаган ҳолда

амалга оширилди. Уруғлантириш натижасининг таснифи 3-жадвалда келтирилган.

### 3-жадвал

#### Ўрганилган гуруҳларда ооцитларнинг уруғланиши тавсифи

Кўрсаткичлар		Асосий гуруҳ	Таққослаш гуруҳи
Пункция давомида олинган ооцитлар сони		585	178
2 пронуклеусалар билан зиготалар	n	318	105
	%	54,4	58,9
3 пронуклеусалар билан зиготалар	n	169	34
	%	28,8	19,2
Уруғланиш мавжуд бўлмаган холлар	n	98	39
	%	16,8	21,9

Уруғлантириш содир бўлмади: асосий гуруҳда - тухумдонларнинг пункцияси натижасида 585 ооцитдан 98 дона олинган (частота 16,8%), таққослаш гуруҳида эса - 178 ооцитдан 39 дан дона олинди (частота 21,9%). Асосий гуруҳдаги беморларда 2 та пронуклеус шаклланиши билан уруғлантириш 54,4% ҳолларда, пешоб гонадотропинлари қўлланилган таққослаш гуруҳида эса - 58,9% да содир бўлган. Нотўғри кутб таначаларининг (3р) шаклланиши билан уруғлантириш асосий гуруҳда 28,8% ва таққослаш гуруҳида 19,2% ҳолларда содир бўлган.

Менструал циклни 3-кунида гонадотропик стимуляция ўтказилган пайтида эмбрионлар сони ўртача 4,9 донани ва ҳайз даврининг 2-кунида стимуляция қилинганда ўртача  $3,0 \pm 0,3$  донани ташкил этди, яъни циклни 3-кунида ўтказилган стимуляция ўз самарасини исбот қилди. Асосий ва таққослаш гуруҳларида эмбрионни етиштириш жараёни 3 кун давомида амалга оширилди (92,2% ва 85,2%,  $p > 0,05$ ). Ривожланишнинг 3-кунида таққослаш гуруҳидаги беморларда эмбрионларни морфологик нуқтаи назаридан баҳолаш шуни кўрсатдики, морула босқичида эмбрионларнинг частотаси 17,1% бўлса, асосий гуруҳда - 6,9%, яъни асосий гуруҳда бу кўрсаткич таққослаш гуруҳига қараганда 2,48 ( $p < 0,001$ ) баравар паст эди. Шу билан бирга, асосий гуруҳда ривожланишнинг 3-кунида С синфдаги эмбрионлар сони 1,83 ( $p < 0,05$ ) баравар кўп ва 8,8% ни ташкил этса, таққослаш гуруҳида эса улар 4,8% ни ташкил этди. А ва Б гуруҳининг 1 дона эмбриони ўрганилган гуруҳларда беморларда бластомерларнинг ўртача сонининг таҳлили кўрсатишича ривожлантириш 3 кун таққослаш гуруҳига нисбатан камроқ бўлиб  $6,0 \pm 2,1$  ва  $6,9 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ), В синфда –  $5,3 \pm 1,5$  ва  $5,9 \pm 1,7$  бўлган. 40-43 ёшдаги беморларда А ва Б синф эмбрионларнинг умумий сони 35-37 ёшдаги аёлларга нисбатан анча паст бўлиб ( $2,6 \pm 0,4$  ва  $3,8 \pm 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) 35-37 ёшдаги аёллар гуруҳида А синфи эмбрионларнинг умумий сони ва морула ривожланиш босқичи сезиларли даражада фарқ қилади ( $2,9 \pm 0,4$ ), 38-39 ёшдаги аёллар гуруҳининг қийматларидан ( $2,0 \pm 0,3$ ) ва 40-43 ёшли аёлларда ( $2,1 \pm 0,4$ ) ( $p < 0,05$ ) ни ташкил этади. Шундай қилиб беморнинг ёши катта бўлиши билан ушбу кўрсаткич 35-37 ёшда аёлларда 1,45 ( $p < 0,05$ ) ва 1,38 ( $p < 0,05$ ) мартаба паст бўлиши кузатилади. Б синфидаги

эмбрионларнинг умумий сони 38-39 ( $1,3 \pm 0,2$ ) ёшдаги аёллар гуруҳида ҳам сезиларли даражада фарқ қилади, 40-43 ёшдаги беморлар гуруҳидан фарқи ( $0,5 \pm 0,2$ ) ( $p < 0,005$ ), 35-37 ёшдаги ( $0,9 \pm 0,2$ ) аёллар гуруҳи билан деярли катта фарқ кузатилмади. Шундай қилиб, мГТ ёрдамида ўтказилган ЭКУ/ЭКУ+ICSI протоколлари, рГТ билан таққослаганда, эмбрионларнинг ривожланиши юқори даражаси билан тавсифланади: уруғлантирилгандан кейинги 3-куни "морула" босқичининг частотаси мос равишда 17,1 ва 6,9% ни ташкил қилади; А синфининг эмбрионга мос бластомерларнинг ўртача сони  $6,0 \pm 2,1$  ва  $6,9 \pm 1,9$  ни ташкил қилади.

Асосий гуруҳда стимуляция қилинган цикл учун эмбрионларни бачадон бўшлиғига ўтказиш 82,6% ҳолларда, таққослаш гуруҳида - 87,5% ҳолларда амалга оширилди, қолганларида уруғланишнинг етишмаслиги ёки ғайритабиий уруғланиш туфайли эмбрионларнинг бачадон бўшлиғига ўтказилиши ўтказилмади. Асосий гуруҳда трансфер  $13,7 \pm 0,7$  куни махсус ҳайз даврининг 0,7 кунида амалга оширилди, таққослаш гуруҳида эса -  $14,1 \pm 1,0$  кун ичида махсус 1,0 кун ( $p > 0,05$ ) амалга оширилди. Эмбрион бачадон бўшлиғига ўтказилган куни эндометриумнинг қалинлиги асосий ва назорат гуруҳларида мос равишда  $8,9 \pm 0,2$  мм ва  $9,9 \pm 0,4$  ммни ташкил этди. Шунингдек, биз ривожланишнинг 3 ва 5-кунларида бачадон бўшлиғига ўтказилган эмбрионларнинг умумий сонини таҳлил қилиб чиқдик. Шундай қилиб, ривожланишнинг 3-кунида асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳидаги беморларда бачадон бўшлиғига ўтказилган эмбрионларнинг умумий сони сезиларли даражада фарқ қилмади (мос равишда 44,7 ва 42,9%). Ривожланишнинг 5-кунида ўтказилган эмбрионларнинг умумий сонидан сезиларли фарқ аниқланди. Асосий гуруҳ аёлларида эмбрионларни 5-чи куни кўчириб ўтказилиши 2,2%, таққослаш гуруҳида - 7,6% ( $p < 0,005$ ) ташкил қилди. Жами эмбрионларнинг 44,2% 3-куни, 3,6% 5 куни бачадон бўшлиғига ўтказилди. 3-чи куни асосан А синфи эмбрионлари (63,4 ва 55,6%), В синфи эмбрионлари (17,6 ва 22,2%) ва Морула (11,3 ва 17,8%) босқичидаги эмбрионлари ўтказилди. Шу билан бирга, 5-куни морула босқичидаги эмбрионлар (57,1 ва 37,5%) ва бластоцист (42,9 ва 62,5%) гуруҳларга ўтказилди. Шундай қилиб, таққослаш гуруҳида ривожланишнинг 5 кунида эмбрионни ўтказиш частотаси асосий гуруҳга қараганда 3,5 баравар юқори бўлди.

Криоконсервацияланган эмбрионларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда ривожланишнинг 1-кунида бачадон бўшлиғига ўтказилганда 1 та эмбрионга тўғри келадиган А синфидаги бластомерларнинг ўртача сони  $6,02 \pm 2,1$  ни, таққослаш гуруҳида эса -  $6,8 \pm 1,9$  ташкил этди. В синфидаги бластомерларнинг ўртача сони  $5,84 \pm 1,5$  ва  $5,5 \pm 2,2$  тага тенг бўлди. Асосий гуруҳда В синфидаги эмбрионлар сезиларли даражада кўп бўлган бўлса, таққослаш гуруҳида - морула, шунингдек, бластоцистлар 1АА сонлари кўп эди. Олинган натижалар мГТ дан фойдаланганда эмбрионларнинг тез ўсиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги тахмин қилинди.

Икки гуруҳнинг беморларида ўрганилган гормонларнинг номуносивлиги аниқланди, бу эҳтимол, иккиламчи бепуштликнинг ривожланишини боғлиқ бўлиши мумкин. Текширилаётган аёлларнинг қон

зардобиди АМГ концентрациясининг пасайиши фониди ФСГ, пролактин ва тестостеронни кўпайтиришига моиллик аниқланди. Беморларнинг асосий гуруҳида ГнРГ антагонистини қабул қилиш кунида қон зардобиди гормонлар миқдорини таҳлил қилиш дастлабки параметрларга нисбатан ЛГ миқдорини статистик ишонарли 2,61 баравар пасайганлигини ва ооцитларни якуний камолотга олиб келувчи кўзгатувчини қабул қилиш кунида эса олдинги муддатга нисбатан 1,39 баравар ошганини кўрсатди. Таққослаш гуруҳида антагонистлар қабул қилинган куни ЛГ миқдори бошланғич даражага нисбатан статистик жиҳатдан 2,41 баравар камайди. Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, асосий ва таққослаш гуруҳида ГнРГ антагонистларининг киритилишига жавобан ЛГ миқдорида ўзгаришлар жавоби бир хил – ЛГ гиперсекрециясини сусайтиришдан иборат. Шу билан бирга, якуний триггер киритилгандан сўнг, таққослаш гуруҳидаги аёлларда ЛГ миқдори пасайишда давом этиб борди (олдинги тадқиқот қийматларига нисбатан 1,46 баравар пасайиши) ва  $1,3 \pm 1,5$  МЕ/л га тенг бўлди. Бу, бизнинг фикримизча, сийдик гонатропини таркибида фаол  $\beta$ -ХГЧ компонентининг мавжудлиги билан боғлиқдир. ЭКУ/ЭКУ+ICSI протоколида тухумдонларни стимуляция қилиш циклида текширилаётган аёлларнинг қон зардобидидаги эстрадиол таркибидаги ўзгаришлар динамикасини таҳлил қилиш унинг таққосланган гуруҳлардаги ўзгаришларининг бир томонлама эканлигини кўрсатди: рГн антагонистини қабул қилиш кунида дастлабки параметрларга нисбатан 3 ва 3,12 баравар, ооцитнинг якуний етилиш триггерри киритилган куни - олдинги муддатга нисбатан 2,24 ва 2,07 баравар кўпайиши кузатилди. Корреляцион таҳлиллар ооцитлар якуний етуклиги триггеррини киритилиш муддатида қон зардобиди ЛГ миқдори билан тўғри уруғланиш кўрсаткичи орасида тескари боғланишлар ( $r=-0.87$ ;  $p=0.058$ ) мавжудлигини кўрсатди, шунингдек, А синфидаги эмбрионлар сони ва морула босқичидаги хужайралар сони орасида тескари корреляцияга мойиллик мавжудлиги аниқланди ( $R_s=-0.87$ ;  $p=0.058$ ). Бу шуни англатадики, қон зардобиди ЛГ даражаси ооцитларнинг якуний етиш триггерри киритиш куни қанчалик юқори бўлса, уруғлантиришнинг салбий асоратлари ва эмбрионларнинг сифати ёмонлашиши кузатилади. Шунингдек, протоколнинг бошида аёлларнинг қон зардобиди ЛГ миқдори билан пункцияда олинган ооцитлар сони орасида ўртасида статистик аҳамиятга эга корреляция аниқланди. ГнРГ антагонистларини киритиш кунидаги эстрадиол миқдори билан пункцияда олинган ооцитлар сони орасида ўртача тўғри ( $R_s=0,45$ ;  $p<0,05$ ) боғланиш маржудлиги аниқланди. Олинган натижалар олинган кўп сонли фолликулаларда эстрадиолни кўплаб ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Тадқиқотда ЭКУ/ЭКУ+ICSI цикл кўрсаткичлари ва бепуштлик билан оғриган беморларнинг клиник ва анамнестик хусусиятларига боғлиқлигини корреляцион таҳлили ўтказилди. Бепуштлик давомийлиги ва пункция пайтида олинган ооцитлар сони ўртасида сезиларли корреляциялар аниқланди; эндометриумнинг қалинлиги ва пункция пайтида ооцитларнинг йўқлиги ёки мавжудлиги билан боғлиқ; тухумдон пункцияси пайтида

олинган ооцитлар сони билан қон зардобидаги АМГ миқдори ( $R_s=0,645$ ,  $p<0,001$ ), ҳамда антГнРГ қабул қилинган кунида қон зардобидаги эстрадиол миқдори билан ўртача ижобий боғланишлар ( $R_s=0,447$ ,  $p<0,05$ ) мавжудлиги аниқланди. Тухумдон стимуляциясига сарфланган гонадотропинларнинг умумий дозаси билан беморнинг ёши ( $R_s=0,55$ ,  $p<0,05$ ), ўсаётган фолликулалар сони ( $R_s=0,45$ ,  $p<0,05$ ), аёллар қон зардобида ДЭА-S ( $R_s=-0,53$ ,  $p<0,05$ ) ва АМГ миқдори ( $R_s=-0,45$ ,  $p<0,05$ ), тухумдонлар стимуляция давомийлиги ( $R_s=0,69$ ,  $p<0,01$ ) ва пункция ўтказилган куни ( $R_s=0,58$ ,  $p<0,05$ ) орасида корреляцион боғлиқликлар аниқланди.

Эмбрионни кўчири ўтказилгандан сўнг 14 кундан сўнг биокимёвий хомиладорлик асосий гуруҳ аёлларининг 24% ва таққослаш гуруҳининг 32,1% тасдиқланди. 1-2 ҳафта ўтгач УТТ асосий гуруҳдаги аёлларнинг 21,3% ва таққослаш гуруҳининг 28,6% хомилалик мавжудлигини аниқлади. Туғруқлар асосий гуруҳдаги хомиладор аёлларнинг 10,6% ва таққослаш гуруҳининг 14,3% кузатилди. Таҳлил қилинган барча параметрлар орасидан, алоҳида баҳо беришда клиник хомиладорлик прогнози учун сезиларли натижа олинганлари ажратиб олинди. Бу қаторга анамнезда сунъий абортлар мавжудлиги, қўлланилган гонадотропинлар тури, тухумдон стимуляциясидан олдин қондаги 17-ОНР даражаси каби параметрлар киритилган. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, анамнезда тухумдон етишмовчилиги бўлмаган ҳолларда клиник хомиладорлик частотаси 5,1 баробар ( $p=0,03$ ); анамнезда сунъий абортлар бўлмаган ҳолларда - 2,5 баробар ( $p=0,04$ ); пешоб гонадотропинларини қўллаганда - 1,6 баробар ( $p=0,05$ ); тухумдон стимуляциясидан олдин қон зардобидаги 17-ОНРнинг миқдори 2,3 нмоль/л бўлганда - 4 баробар ( $p=0,08$ ) ошган.

Кейинчалик, биз клиник-анамнестик омиллардан келиб чиққан ҳолда, катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ЭКУ+ICSI протоколларида салбий натижа ҳавфини (OR) таҳлил қилдик. Хусусан,  $>40$  ёш салбий натижа ҳавфини 5,9 баравар ошириши аниқланди ( $OR=5,9$ ,  $p<0,05$ ). Иккинчи энг муҳими, юқори миқдори (ФСГ  $\geq 4,5$  МЕ/л, 2 д.м.ц) бўлиб, унда  $OR=5,25$  гача ошди ( $p<0,05$ ). Шу билан бирга, биз ушбу кўрсаткичнинг градациясини амалга оширдик. Жумладан, агар текширилаётган беморларнинг қон зардобида ФСГ миқдори 4,5 - 6,5 МЕ/л. бўлса, у ҳолда  $OR=2,64$  гача ( $p<0,05$ ),  $< 4,5$  да эса 5,25 гача ошган ( $p<0,05$ ). 3-ўринда тухумдон функцияси етишмовчилиги бўлиб, унда  $OR=4,7$  гача кўтарилди ( $p<0,05$ ) ва 4-ўринда анамнездаги бир томонлама тубэктомия бўлиб, унда  $OR=2,6$  ни ташкил қилиб ( $p<0,05$ ), икки томонлама тубэктомияда эса бу кўрсаткич 8,18 гача ошади ( $p<0,05$ ).

Юқоридаги барча позициялар ЭКУ/ЭКУ+ICSIнинг салбий натижаси ҳавфини оширар эди. Хомиладорлик частотасини таҳлил қилиш юқоридаги омилларга аниқ боғлиқ эди. 40 ёшгача хомиладорликнинг частотаси 93,1% ва 40 ёшдан ошган – 69,3% ни ташкил этди. Анамнезда сунъий абортлар ва тухумдон етишмовчилиги мавжудлигида, хомиладорлик частотаси мос равишда 71,2 ва 79,9% гача камайди. Агар аёлларда стимуляция бошланишидан олдин қон зардобида ФСГ миқдори  $\geq 4,5$  МЕ/л.дан юқори бўлса, хомиладорлик частотаси 85,7% ни, 4,5 - 6,5 МЕ/л. – 69,4% ни ташкил

этиб, 4,5 МЕ/л. дан кам бўлса 53,3% гача камайди. Олинган маълумотларга асосланиб, биз клиник-анамнестик кўрсаткичлар асосида катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ЭКУ+ICSI протоколларида клиник ҳомиладорликнинг бошланишининг умумий индексини олиш учун таснифлаш “шажарасини” тузиш орқали шкала ишлаб чиқдик. Ўтиш кўрсаткичи уни бошланғич поғона сифатида кўриб чиқиш мумкин бўлган 3 баллик қиймат эди. 4 дан 5 баллгача клиник ҳомиладорлик эҳтимоли 0-3 баллга эга беморларга нисбатан 21,8 баробар ошади; прогностик 6-7 балл даражасида ҳомиладорлик эҳтимоли 0-3 баллга эга беморларга нисбатан 120 баравар кўпаяди ( $p < 0,001$ ).

Шу билан бирга, таснифлаш “шажарасини” тузиш жараёнида биокимёвий ҳомиладорликнинг бошланишини баҳолаш учун клиник-анамнестик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда, сурункали салпингофоритнинг мавжудлиги ва етиштириш давомийлигини ўз ичига олган яна бир балл шкаласи ишлаб чиқилди. Ушбу шкалада, шунингдек, ўтиш кўрсаткичи 3 баллик қиймат эди ва уни ҳам бошланғич поғона сифатида кўриб чиқиш мумкин. 4-5 балл индекс даражасида биокимёвий ҳомиладорлик эҳтимоли 0-3 баллга эга беморларга нисбатан 20 баробар ( $p < 0,001$ ) ошади; 6-7 балл даражасида эса 0-3 баллга эга беморларга нисбатан - 159 баробарни ташкил ташкил этади.

## ХУЛОСАЛАР

**«Катта репродуктив ёшдаги аёлларнинг ЭКУ/ICSI жараёнидаги тухумдон стимуляциясини такомиллаштириш»** мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори диссертация бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Катта репродуктив ёшда ЭКУ протоколлари тухумдонларнинг гонадотропик стимуляцияга заиф (36,3%) ва ўта заиф жавобининг (11%) юқори частотаси билан тавсифланади; унинг самарадорлиги ва *in vitro* ооцитларни уруғлантириш сифати репродуктив тизим аъзоларида жарроҳлик аралашувларни камайтиради (бир ёки икки томонлама цистэктомия - 2 баробар; бир ёки икки томонлама тубэктомия, миомэктомия - 1,5 баробар); тухумдонлар функцияси етишмовчилиги ва кломифен резистентлик (2,3 баробар), анамнезда туғруқ йўқлиги (1,3 баробар).

2. Тухумдонлар пункцияси натижасида олинган ооцитлар сони, уруғлантириш сифати ва *in vitro* эмбрион ривожланиши ФСГ базал даражаси билан заиф салбий ўзаро алоқага эга ( $R = -0,292$ ;  $p = 0,001$ ), қон таркибидаги антимюллер гормони билан ўртача ижобий корреляцияга эга ( $R = 0,645$ ;  $p < 0,001$ ); қон таркибида ингибин В мавжудлиги уруғлантирилгандан кейин 3-куни “С” синф эмбрионлар сони билан кучли салбий корреляцияга эга ( $R = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ).

3. Катта репродуктив ёшдаги беморларда ГнРГ антагонистлари ёрдамида ЭКУ протоколлари менструал циклни 3-кунида тайинланиши керак, рекомбинант ФСГ ва пешоб гонадотропинлари тухумдонларни стимуляция қилишда, ооцитларни уруғлантиришда ва ҳомиладорлик частотасида бир хил даражада самарали бўлади. Рекомбинант гонадотропинлар ёрдамида тухумдонларни стимуляция қилиш давомийлиги

пешоб гонадотропинларидан фойдаланишга нисбатан ( $9,3 \pm 0,2$  кун) кўпроқ ( $8,6 \pm 0,3$  кун).

ЭКУ протоколларида катта репродуктив ёшдаги аёллар анамнезида ҳомиладорлик частотаси тухумдон етишмовчилиги бўлмаган тақдирда - 5,1 баробар ( $p=0,03$ ); анамнезда сунъий абортлар бўлмаганда - 2,5 баробар ( $p=0,04$ ); тубэктомия бўлмаганда - 2,6-8,18 баробар, сурункали салпингофорит бўлмаганда ва пешоб гонадотропинларини қўллаган ҳолда - 1,6 баробар ( $p=0,05$ ); 17-ОНРнинг тухумдон стимуляциясидан олдин қон зардобидаги даражаси 2,3 нмоль/л. Бўлганда - 4 баробарга ( $p=0,08$ ) ошади.

4. Катта репродуктив ёшдаги аёлларда пешоб гонадотропинларидан фойдаланиладиган ЭКУ протоколлари рекомбинант ФСГга нисбатан эмбрион ривожланишининг юқори динамикаси (уруғлантирилгандан кейинги 3-куни “морула” босқичининг частотаси 17,1%), эмбрионни бачадон бўшлиғига ўтказишнинг юқори частотаси, яъни ривожланишнинг 5-кунида (7,6%), “морула” (50,0%) ва “бластоцист” (18,2%) босқичларида криоконсервация частотаси билан тавсифланади.

Пешоб гонадотропинларидан фойдаланиладиган ЭКУ протоколларида ооцитларнинг якуний етилиш триггери киритилган куни қондаги ЛГнинг миқдори рекомбинант ФСГ фойдаланиладиган ЭКУ протоколларига нисбатан 2 баравар паст бўлади, диплоид гаметалар улуши ва *in vitro* эмбрион ривожланишининг нормал динамикаси билан кучли салбий ўзаро алоқага эга.

5. Катта репродуктив ёшдаги аёлларни текшириш учун алгоритм, натижани башорат қилиш ва катта репродуктив ёшдаги аёлларда ЭКУ/ЭКУ+ICSI протоколи самарадорлигини баллик баҳолаш жадвали ишлаб чиқилган бўлиб, унга кўра 3 балл - бу бошланғич поғона, 4 дан 6 баллгача клиник ҳомиладорлик эҳтимоли 21,8 баробар ошади, прогностик 7-9 балл даражасида ҳомиладорлик эҳтимоли 0-3 баллга эга беморларга нисбатан 120 баробарга ошади ( $p < 0,001$ ).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/05.06.2020.Tib.14.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА И  
ГИНЕКОЛОГИИ**

**МАКСУДОВА МУХАЙЁ МАНСУРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН  
СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В ПРОТОКОЛАХ  
ЭКО/ИКСИ**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.1. PhD/Tib458.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.akusherstvo.uz](http://www.akusherstvo.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Туксанова Дилбар Исмаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ниязметов Рахматулла Эрматович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Андижанский государственный  
медицинских институт**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии. По адресу: 100124, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Мирзо-Улугбек, 132А. Тел.: (+99871) 263-33-14 e-mail: [obs-gyn@mail.ru](mailto:obs-gyn@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (зарегистрирована за № \_\_\_\_). По адресу: 100124, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Мирзо-Улугбек, 132А. Тел.: (+99871) 263-33-14 e-mail: [obs-gyn@mail.ru](mailto:obs-gyn@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года).

**Д.А. Алиева**

Председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**М.М. Файзырахманова**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
Ученых степеней, кандидат медицинских наук

**У.Ю. Юсупов**

Председатель научного семинара при Научном  
совете по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, академик

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Бесплодие затрагивает миллионы людей репродуктивного возраста во всем мире и оказывает воздействие на их семьи и общины. По оценкам экспертов ВОЗ «... проблема бесплодия касается от 48 миллионов пар до 186 миллионов человек в мире. На сегодняшний день от бесплодия страдает около 15% всех пар репродуктивного возраста в мире и этот показатель не снижается ...»<sup>1</sup>. Появление и развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стало новым этапом развития лечения бесплодия. Первый удачный случай экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) был зарегистрирован 25 июля 1978 года в Великобритании, в России – в 1986 году. К 2018 году в мире родились более 8 миллионов детей путем ЭКО. Среди лидирующих стран в области применения ЭКО занимают Испания, Россия, Германия, Франция и Великобритания. Эффективность ЭКО зависит от многих факторов, в частности от возраста, длительности бесплодия в паре, количества ранее проведенных программ, овариального резерва пациентки и качества сперматозоидов партнера, имплантационного потенциала эндометрия и др. Так, частота наступления беременности на 1 программу ЭКО у пациенток младше 29 лет составляет 83%, у пациенток в возрасте 30–34 лет – 61%, 35–39 лет – 34%, у пациенток старше 40 лет – 27,6%, а с использованием донорских ооцитов – 71%. На сегодняшний день широко применяются протоколы стимуляции с агонистами и антагонистами гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ) при использовании мочевых и рекомбинантных гонадотропинов (Гн). Однако, несмотря на стимуляцию качество ооцитов с увеличением возраста ухудшается, что зачастую приводит к формированию анеуплоидного эмбриона. У 30–35-летних женщин по сравнению с 24–29-летними частота анеуплоидии на 5% выше и по мере увеличения возраста прогрессивно возрастает. В цикле ЭКО/ICSI-ПЭ анеуплоидия коррелирует с низкой частотой оплодотворения ооцитов, имплантации эмбрионов, худшим ростом эмбрионов, низкой частотой наступления беременности. Все изложенное выше диктует необходимость поиска оптимальных способов стимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО/ICSI.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование стимуляции яичников в процессе ЭКО/ICSI у женщин репродуктивного возраста. В связи с этим научные исследования, направленные на изучение эффективности гонадотропной стимуляции в каналах ЭКО/ICSI взрослых женщин репродуктивного возраста, изучение факторов риска, эффективности и качества *in vitro* оплодотворения, изучение место генитальной патологии в снижении частоты наступления беременности в ЭКО/ICSI протокол обследуемых женщин,

---

<sup>1</sup> Adamson, G.D. Why are multiple pregnancy rates and single embryo transfer rates so different globally, and what do we do about it? // Fertil. Steril. - 2020. - Vol. 114. № 4. - P. 680-689

количество и качество ооцитов, качество оплодотворения и развитие эмбриона, проведение исследований, направленных на определение положения женщины на гормональной основе, а также разработка алгоритма проверки репродуктивной функции женщин в этом возрасте имеет особое значение.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы в соответствии с мировыми стандартами, осуществляются определенные меры, в том числе меры, направленные на раннюю диагностику и эффективное лечение гинекологических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с приоритетными семью направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы для повышения уровня медицинских услуг на новый уровень обозначены следующие задачи, как «... повышение качества оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной помощи ...»<sup>1</sup>. Исходя из этих задач целесообразно проведение ряда научных исследований с целью улучшения стимуляции яичников в процессе ЭКО/КСИ у женщин старшего репродуктивного возраста.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022–2026 годах» от 25 апреля 2022 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Зарубежные ученые Astrid de Bantel-Finet, Elisangela Arbo, Marina Colombani (2022) изучали возможность применения ЭКО/КСИ технологий при infertility супружеских пар; Dalton R. Budhram, Daniel Shi, Sarah D. McDonald, Stephen D. Walter (2019) разработали технологии проведения ВРТ при различных вариантах бесплодия у женщин; Can Dai, Liang Hu, Fei Gong и др. (2019) изучали влияние генетических особенностей женского бесплодия и на их основе алгоритма ведения таких пациенток; Juan Shen, Quanmin Kang, Yuchan Mao

---

<sup>1</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года.

(2020) изучали возможность оценки эффективности ЭКО у женщин с трубным бесплодием.

В странах СНГ учеными такими как – В.И. Кулаков изучали спорные и нерешенные вопросы ВРТ у гинекологических больных; М.А. Милютин рассматривали ЭКО у пациенток со сниженным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции; Е.М. Яковенко и С.А. Яковенко изучали ЭКО и другие методы преодоления бесплодия; В.В. Лихачева изучала иммунологические характеристики различных форм бесплодия и их влияние на исходы ЭКО; С.С. Паскарь рекомендовала персонализированный подход в лечении бесплодия на основе прогностической модели исходов ЭКО/ICSI; К.В. Краснопольская, Ф.Ф. Бурмуклова, Е.А. Соколова и другие влияние соматических патологий на эффективность ЭКО при бесплодии; А.А. Ильина исследовала фолликулярную жидкость как среду, определяющую качество ооцита и исход программ ВРТ; Ю.А. Лызикова вопросы снижения осложнений беременности, наступивших после ЭКО и повышение эффективности ВРТ и другие.

В нашей стране проводится ряд научных исследований по ранней диагностике, эффективному лечению и профилактике заболеваний у женщин фертильного возраста (Курбанов Ж.Ж., 2021; Султонов С.Н., 2021; Асатова М.Ю., 2021, Нажмутдинова Д.К., 2022; Аюпова Ф.М., 2022; Зуфарова Ш.А., 2022), однако стимуляция яичников в процессе ЭКО/ИКСИ у женщин старшего репродуктивного возраста не оптимизировалась, а также ведутся исследования по разработке и совершенствованию ВРТ при различных формах бесплодия при генитальных и экстрагенитальных патологиях и оценке их эффективности. Однако проведено мало исследований по изучению механизмов получения качественных ооцитов, эмбрионов и их переносе в возрастном аспекте, не разработаны республиканские протоколы ЭКО/ICSI и ведения беременных с ЭКО, критерии и методы оценки эффективности этих протоколов.

**Связь данного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии по теме: «Современные технологии устранения патологических состояний женщин фертильного возраста в различных климатических условиях» (2018–2022).

**Цель исследования:** оптимизация способов стимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО/ICSI.

**Задачи научного исследования:**

изучить эффективность гонадотропной стимуляции в протоколах ЭКО/ICSI у женщин старшего репродуктивного возраста;

выявить факторы риска, повышающие эффективность и качество оплодотворения ооцитов *in vitro*, а также выявить роль генитальных патологий в снижении частоты наступления беременности в протоколах ЭКО/ICSI у обследованных женщин;

изучить влияние гормонального фона и провести корреляционный анализ с количеством полученных ооцитов, качеством оплодотворения и развития эмбрионов;

изучить эффективность, сроки и длительность применения рекомбинантных и мочевых гонадотропинов в протоколах ЭКО/ICSI у женщин старшего репродуктивного возраста;

разработать алгоритм обследования женщин позднего репродуктивного возраста для прогнозирования исхода и таблицу бальной оценки эффективности протокола ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин старшего репродуктивного возраста.

**Объектом исследования** выбраны 124 женщины (основная группа 92 женщин и контрольная группа 32 женщин) с первичным и вторичным бесплодием получивших стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии в период 2015–2020 гг., которым было проведено экстракорпоральное оплодотворение.

**Предметом исследования** явилось улучшение стимуляции яичников в процессе ЭКО/ICSI женщин репродуктивного возраста с помощью комплексных рекомбинантных и мочевых гонадотропинов, в процессе репродуктивных технологий, периферической крови, стимулированных ооцитов, качества спермы, были получены материалы для оценки качества эмбрионов.

**Методы исследования.** В исследовании использованы функциональные, биохимические, иммуноферментные, цитологические, морфологические и статистические методы для улучшения стимуляции яичников в процессе ЭКО/ICSI женщин старшего репродуктивного возраста.

**Научная новизна исследования:**

доказано, что протоколы ЭКО/ICSI с использованием мочевых гонадотропинов у женщин старшего репродуктивного возраста характеризуются более высокой динамикой развития эмбрионов, большей частотой переноса эмбрионов в полость матки на 5-й день развития, частотой криоконсервации на стадии «морула» и «бластоциста»;

учитывая, что при использовании мочевых гонадотропинов имеется больше эмбрионов пятого дня у женщин старшего репродуктивного возраста, для пациентов, которые пришли на ЭКО повторно, использовались только мочевые гонадотропины;

доказано, что у женщин старшего репродуктивного возраста, результаты ЭКО достоверно повышаются при предварительном заборе ооцитов до проведения тубэктомии, т.к. после проведения тубэктомии отмечается выраженное снижение овариального резерва, а также доказана частота наступления беременности в протоколах ЭКО/ICSI у женщин старшего репродуктивного возраста увеличивается при отсутствии в анамнезе недостаточности функции яичников, хронического сальпингоофорита и кломифен-резистентности;

впервые разработан алгоритм обследования женщин старшего репродуктивного возраста для прогнозирования исхода и таблица бальной оценки эффективности протокола ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин позднего репродуктивного возраста, согласно которой величина 3 балла является пороговой, от 4 до 6 баллов шанс наступления клинической беременности увеличивается в 21,8 раз, при уровне прогностического балла 7–9 – шанс наступления возрастает в 120 раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, имеющими 0–3 балла.

**Практические результаты исследования, следующие:**

разработаны рекомендации проведения протоколов ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин старшего и позднего репродуктивного возраста с использованием рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и, особенно мочевых гонадотропины, сроки проведения и длительность стимуляции;

разработан алгоритм прогнозирования эффективности ЭКО у женщин старшего и позднего репродуктивного возраста;

оптимизированы определение содержания ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В у женщин старшего и позднего репродуктивного возраста до начала стимуляции, на 3-й день назначения гонадотропинов, в день введения триггера стимуляции – уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола, оплодотворение на 3–5-й дни получения ооцитов, содержание человеческого хорионического гормона (ЧХГ) на 14-й день трансплантации эмбриона в полость матки и через 1–2 недели на ультразвукового исследования (УЗИ) определением наличия плодного яйца;

для оценки эффективности протокола ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин старшего возраста и женщин старшего репродуктивного возраста была разработана бальная шкала из 7 параметров.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного количества материала, современностью применяемых методов, особенности стимуляции женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО/ICSI на основе взаимодополняющих функциональных, биохимических, иммуноферментных, цитологических, морфологических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что доказана значимость перенесённых оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы, наличие недостаточности функции яичников, кломифен-резистентность в эффективности ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин старшего и позднего репродуктивного возраста. Частота наступления беременности в протоколах ЭКО у женщин старшего репродуктивного

возраста увеличивается при отсутствии в анамнезе недостаточности функции яичников; искусственных абортов в анамнезе, тубэктомии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработан алгоритм проверки прогнозирования результатов у женщин репродуктивного возраста, а также разработана таблица оценки эффективности протокола ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин репродуктивного возраста, по данным у которых по сравнению с больными с оценкой 0–3 показатель 3 является исходным, 4 объясняется тем, что вероятность клинической беременности увеличивается в 21,8 раза при показателе с 6 до 6 баллов, а вероятность беременности увеличивается в 120 раз при градации прогноза 7-9 баллов и улучшает качество жизни пациенток.

**Внедрение результатов исследования.** По результатам оптимизации способов стимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО/ICSI:

утверждены методические рекомендации «Ведение женщин старшего репродуктивного возраста с бесплодием» (заключение №8н-д/2 Министерства здравоохранения РУз от 20 января 2023 года). Данная рекомендация позволила проводить раннюю диагностику заболевания и улучшение качества жизни женщин путем оценки стимуляции яичников в процессе ЭКО/ICSI у женщин репродуктивного возраста с резистентностью к кломифену;

полученные научные результаты по оптимизации способов стимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО/ICSI внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику специализированных клиник «Центр здоровья женщин Laylon» и «Doctor DI» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 декабрдаги 08-41744-сон маълумотномаси) (заключение №08-41744 Министерства здравоохранения РУз от 30 декабря 2022 года). Внедрение полученных результатов исследования в практику на основании полученных результатов и таблицы балльной оценки эффективности протокола ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин репродуктивного возраста, вероятность клинической беременности составляет 21,8 у пациенток с 4–6 баллами по сравнению с у пациенток с 0–3 баллами, при исходных 3 баллах и при прогностических показателях 7–9 баллов вероятность наступления беременности увеличивается в 120 раз, что позволило улучшить качество жизни женщин.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 5-х научно-практических конференциях, в том числе, на 2-х международных и 3-х республиканских научных конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 3 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Репродуктивная функция женщин старшей возрастной группы и возможности эко-технологии (обзор литературы)»** проанализированы фундаментальные научные сведения данной медицинской проблемы. В обзоре литературы автор интерпретирует современные литературные сведения об особенностях осуществления репродуктивной функции у женщин в старшем репродуктивном возрасте, современные подходы к оценке овариального резерва в старшем репродуктивном возрасте, особенности стимуляции яичников у женщин в старшем репродуктивном возрасте, современный взгляд на применение мочевых и рекомбинантных гонадотропинов в циклах ЭКО, морфо-функциональные особенности ооцитов и эмбрионов у женщин старшего репродуктивного возраста, раскрывает нерешенные вопросы данной проблемы и необходимость их решения.

Во второй главе диссертации **«Клиническое обследование женщин с бесплодием и методы исследования»** приведены клинические данные обследованных женщин, протокол стимуляции ооцитов и проведение ЭКО/ЭКО+ICSI, методы исследования. Проведено обследование 124 женщин в возрасте от 34 до 45 лет, наблюдавшихся в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. Пациенты дали письменное согласие на участие в данном исследовании. Исследование было открытое, проспективное, рандомизированное.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 34–45 лет; бесплодие (ановуляторное, трубно-перитонеальное, сочетанное); участие в цикле ЭКО; применение с целью стимуляции яичников в цикле ЭКО препаратов рекомбинантных или мочевых гонадотропинов; применение с целью десенситизации гипофиза антагонистов ГнРГ. Критерии исключения были: гипер- и гипогонадотропная овариальная недостаточность; синдром поликистозных яичников; ожирение II–III степени; тяжелые соматические заболевания; злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе. Клиническое обследование пациенток включало в себя сбор

анамнеза, первичный осмотр, гинекологическое обследование. Пациенты были разделены на 2 группы: основная (92 пациентки), которым с целью стимуляции яичников со 2 дня менструального цикла вводили препараты рекомбинантного ФСГ – Пурегон (Organon, Нидерланды) или Гонал-Ф (Сероно, Германия); сравнения (32 пациентки), которым также со 2 дня менструального цикла вводили препарат мочевых гонадотропинов (Менопур, Ферринг, Швейцария). Стартовая доза гонадотропинов в первой и второй группах составляла 150–250 МЕ. Антагонисты ГнРГ – Оргалутран (Мерк, США) или Цетрореликс (Сероно, Германия) вводили подкожно в суточной дозе 0,25 мг после достижения лидирующим фолликулом диаметра 13-14 мм (гибкий протокол). Триггер финального созревания фолликулов рГТ, Овитрель (6,5 тыс. МЕ) (Сероно, Германия) или мочевой ХГТ, Прегнил (10 тыс. МЕ) (Мерк, США) назначали при достижении 3-х фолликулов диаметра 17 мм и более. Всем пациенткам назначали утрожестан 600 мг/сутки интравагинально до подтверждения или исключения беременности по данным определения  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в крови на 14-е сутки после переноса эмбрионов. Тест на беременность считали положительным при уровне  $\beta$ -ХГ более 20 МЕ/л (биохимическая беременность). Ультразвуковая диагностика клинической беременности проводилась через 21 день после переноса эмбрионов, после чего определяли дальнейшую тактику ведения пациенток. Пациенткам с подтвержденной беременностью поддерживающую терапию продолжали до 7-8 недель, а при необходимости – индивидуально до 12-13 недель беременности. При возникновении угрозы прерывания беременности в комплексную терапию включали препараты гемостатического, седативного действия, а также увеличивали дозу прогестерона до 800 мг/сутки.

В исследовании проводили анализ следующих показателей стимуляции яичников в циклах ЭКО: курсовая доза гонадотропинов; длительность стимуляции яичников; количество растущих фолликулов; день введения триггера финального созревания фолликулов; частота проведения пункции яичников; день проведения пункции яичников; среднее количество ооцитов, полученных при пункции; частота пункций яичников, при которых не получено ооцитов; частота отмены цикла стимуляции в связи с отсутствием роста фолликулов. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате “Medison” (Южная Корея). Применяли трансвагинальную методику исследования с использованием датчика 7,5 МГц. При ультразвуковом исследовании определяли состояние миометрия (структура, наличие узловых образований, размер узлов, их структура), эндометрия (толщина, структура), яичников (размеры, число и размеры антральных фолликулов). На 2-3-й день менструального цикла с целью оценки овариального резерва производили подсчет антральных фолликулов. УЗИ применяли также для мониторинга роста фолликулов и толщины эндометрия в циклах стимуляции яичников, а также с целью диагностики предполагаемой беременности. Содержание гормонов в крови пациентов определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных

наборов. На 2-3-й день менструального цикла определяли уровень в крови ФСГ, ЛГ, эстрадиола ( $E_2$ ), пролактина, свободного тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОНР), ингибина В; вне зависимости от дня менструального цикла – уровень АМГ. В день введения триггера финального созревания ооцитов в сыворотке крови определяли уровень ЛГ и  $E_2$ . С целью диагностирования беременности на 14-й день после переноса эмбрионов иммунохемилюминесцентным методом определяли уровень  $\beta$ -ХГ в крови пациентов.

*Трансвагинальную пункцию яичников* производили через 36 часов после введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина в условиях малой операционной под кратковременным внутривенным наркозом и УЗИ-контролем. С помощью вакуум-отсоса фолликулярная жидкость поступала в стерильные пробирки. Полученную фолликулярную жидкость передавали эмбриологу для идентификации ооцитов и последующего их оплодотворения. Идентификация и оценка качества ооцитов проводилась микроскопически. Степень зрелости ооцита оценивали по состоянию комплексов ооцит-сумулус. По морфологическим признакам ооциты делили на зрелые, незрелые и дегенеративные. Для оплодотворения полученных ооцитов, в лунки с последними по каплям добавляли над осадочную жидкость со всплывшими сперматозоидами до достижения концентрации не менее 100 тысяч активно подвижных сперматозоидов на один ооцит. На следующие сутки после оплодотворения ооциты, освобожденные от сумулус оорхогус переносили в лунки со свежей средой, оплодотворение оценивали по наличию 2-х пронуклеусов. Перед проведением эмбриологической процедуры ICSI ооциты очищали от клеток кумулюса с помощью фермента гиалуронидазы. После ферментной обработки ооциты отмывали в забуференной среде HEPES.

По окончании ICSI ооциты немедленно переносили в культуральную среду и культивировали в дальнейшем так же, как после стандартной методики оплодотворения *in vitro*. В данной работе метод ICSI применялся у пациенток при наличии мужского фактора бесплодия.

Оценка качества эмбрионов осуществлялась на основании совокупности следующих параметров: скорость дробления эмбрионов, симметричность бластомеров, степень цитоплазматической фрагментации (<10%, 10–30%, >30%), мультиядерность бластомеров. В работе использовалась классификация качества эмбрионов по A. Van Steirghem et al. (1995). Эмбрионы, достигшие стадии бластоцисты классифицировали по Гарднера (1999). Перенос эмбрионов в полость матки осуществляли на 3-4 или 5 сутки (72–96–120 часа) после начала культивирования *in vitro* посредством специального одноразового катетера типа Edwards-Wallace. Эмбрионы под микроскопом помещали в специальный одноразовый катетер и через цервикальный канал вводили в полость матки пациентки. Число переносимых эмбрионов выбиралось индивидуально, применительно к каждой конкретной ситуации, однако не превышало 2 эмбрионов.

Статистическая обработка полученных результатов, а также оформление рисунков и диаграмм проводили с использованием прикладного пакета программ OriginPro 7,5 (Microsoft, USA).

В третьей главе диссертации **«Состояние соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток»** представлены клиническая характеристика обследованных пациенток, показатели стимуляции яичников. Проведенные исследования показали, что обе обследованные нами группы по возрасту, индексу массы тела, длительности бесплодия были сопоставимы. Длительность бесплодия составила в среднем  $8,3 \pm 5,2$  лет в основной группе и  $7,7 \pm 4,6$  лет. Первичное бесплодие встречалось у каждой третьей пациентки. Вторичное бесплодие выявлялось у 83 пациенток.

Наиболее часто встречающимся этиологическим факторами бесплодия и в основной, и в группе сравнения явился трубный фактор (66,3 и 68,8%, соответственно в основной и контрольной группах), мужской фактор выявлен в 39,1 и 34,4% случаях, эндокринные нарушения (ановуляцией/НЛФ) – в 26,1 и 15,6% случаях, идиопатическое – в 1,1 и 3,1% случаях, соответственно в группе сравнения и в основной группе. Нарушения менструального цикла встречались в 5,5 и 12,5% случаев, соответственно.

В анамнезе исследуемых пациенток с вторичным бесплодием максимальное количество наступивших беременностей в основной группе составило 7, в группе сравнения – 5. Однократные роды в анамнезе были у 23,9 и 34,4% пациенток основной группы и группы сравнения. Повторные роды отмечались у 4,4% женщин основной группы. Однократные и многократные искусственные и спонтанные аборт, неразвившаяся беременность были в анамнезе пациенток обеих групп.

По частоте встречаемости сопутствующих гинекологических заболеваний у женщин старшего репродуктивного возраста в группах исследования на первом месте стоял хронический сальпингоофорит (78,3 и 87,5%), миома матки (26,1 и 15,6%), инфекции половых путей (63 и 65,6%). Хирургическое вмешательство было в анамнезе у 80 и 91,2% пациенток основной группы и группы сравнения. 66,7% пациенток основной и 76,5% - группы сравнения перенесли лапароскопическую операцию, повторная лапароскопия была более чем у трети женщин. Лапаротомия встречалась в анамнезе, почти у каждой третьей пациентки, повторная лапаротомия была произведена 4,4% женщин основной группы. Внутриматочные вмешательства были у каждой второй, гистероскопия была в анамнезе у каждой третьей пациентки обеих групп. Из операций на матке наиболее часто встречалась коагуляция очагов эндометриоза на матке (22,2%), миомэктомия (12,2%), кесарево сечение (4,4%). Из операций на маточных трубах был проведен сактосальпинкс (11,7%), двухстороннее удаление маточных труб (21,8%), односторонняя тубэктомия (8,6%), операции по восстановлению проходимости труб перенесли (13,8%), разделение сращений органов малого таза было произведено более чем у половины исследуемых, сальпингоовариолизис встречался у половины женщин, трубы

были проходимы у каждой пятой пациентки. Операции на яичниках перенесла каждая четвертая пациентка в основной группе и каждая третья пациентка в группе сравнения. Резекцию одного яичника перенесли 8,5% пациенток, цистэктомия яичников проведена у 20,6% женщин, односторонняя овариоэктомия встречалась у 3,2% обследованных. С целью коррекции гормональных нарушений у женщин обследуемых групп в анамнезе проводилось лечение эстроген-гестагенами, пролактин снижающими препаратами и гестагенами во вторую фазу цикла. Также применялись агонисты ГнРГ с целью лечения наружно-генитального эндометриоза. Наиболее часто применялись агонисты ГнРГ в обеих группах с целью лечения наружно-генитального эндометриоза. В обеих обследованных группах выявлены сопутствующие заболевания. Наиболее часто выявлялись патологии сердечно-сосудистой (20,2%), заболевания гепатобилиарной (11,3%), эндокринной (12,1%), в редких случаях заболевания мочевыделительной, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта.

Проводимая нами стимуляция яичников была первой в анамнезе у 70,3% женщин основной группы и 68,8% пациенток группы сравнения. В группах были выявлены достоверные различия: стимуляция кломифен цитратом менее 3 раз в анамнезе была у 10,9% пациентов основной группы и 29% пациентов группы сравнения; кломифен-резистентность – в 11,9 и 28,2% случаях основной и группы сравнения. Попытки ЭКО были в анамнезе почти у каждой третьей пациентки в обеих группах (29,7 и 31,3%).

Среди известных из анамнеза нам протоколов наиболее часто встречался в основной группе короткий протокол стимуляции (6,6%), в группе сравнения – с одинаковой частотой встречались короткий протокол, длинный протокол с рФСГ, протокол с антагонистами ГнРГ и рФСГ (6,3%). Исследование эякулята супругов в данных группах показало, что спермограмма была в пределах нормальных значений в трети случаев в обеих группах (38%).

Наиболее частой формой нарушения в анализе спермы была астенотератозооспермия (19,6 и 29%) и тератозооспермия (14,1 и 12,9%). Сперма донора применялась в 7,6% случаев в основной группе и 9,7% случаев в группе сравнения.

Все изложенное выше потребовало совершенствования тактики проведения ВРТ путем индивидуального подбора способов стимуляции яичников.

В исследовании проводили анализ следующих показателей стимуляции яичников в цикле ЭКО/ЭКО+ICSI: курсовая доза гонадотропинов; длительность стимуляции яичников; количество растущих фолликулов; день введения триггера финального созревания фолликулов; частота проведения пункции яичников; день проведения пункции яичников; среднее количество ооцитов, полученных при пункции; частота пункций яичников, при которых не получено ооцитов; частота отмены цикла стимуляции в связи с отставанием роста фолликулов. Длительность стимуляции яичников с

использованием рГН была достоверно выше таковой при использовании мГН (табл. 1).

**Таблица 1**

**Показатели стимуляции яичников гонадотропинами у больных  
обследованных групп (M±m)**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Курсовая доза гонадотропинов, МЕ	2035,4±93,9	1947,6±131,4	>0,05
Длительность стимуляции, дни	9,3±0,2	8,6±0,3	<0,05
Количество растущих фолликулов	7,5±0,5	5,7±0,5	<0,05
День введения триггера финального созревания фолликулов, д.м.ц.	11,4±0,2	10,5±0,3	<0,05
Частота проведения пункции яичников, %	91,8	93,8	>0,05
День проведения пункции яичников, д.м.ц.	13,3±0,3	12,8±0,3	>0,05
Среднее количество ооцитов, полученных при пункции яичников	6,4±0,5	5,6±0,7	>0,05
Частота пункций яичников, при которых не получено ооцитов, %	7,6	6,2	>0,05
Частота отмены цикла (отсутствие роста фолликулов при гонадотропной стимуляции яичников), %	1,1	0	>0,05

Так, в основной группе длительность стимуляции составила 9,3±0,2 дня, а в группе сравнения – 8,6±0,3 дня (p<0,05). Кроме этого, в группе сравнения триггер финального созревания фолликулов вводился раньше, чем в основной группе (10,5±0,3 и 11,4±0,2 день менструального цикла соответственно, p<0,05).

При ультразвуковом мониторинге выявлено, что при гонадотропной стимуляции количество растущих фолликулов у пациенток основной группы превышало 1,32 раза аналогичный показатель в группе сравнения: 7,5±0,5 и 5,7±0,5, соответственно (p<0,05).

Статистически достоверных различий в количестве полученных при пункции яичников ооцитов, в суммарной дозе гонадотропинов, частоте проведения пункции яичников, дне проведения пункции яичников у больных обследованных групп не было выявлено.

С помощью корреляционного анализа выявлена достоверная обратная взаимосвязь между возрастом больных и количеством ооцитов, полученных во время пункции фолликулов. У пациенток с наличием мужского фактора бесплодия при пункции яичников получено в 1,45 раза большее количество ооцитов по сравнению с таковыми без мужского фактора бесплодия (5,3±0,5 и 7,7±0,7 соответственно, p<0,01). При наличии недостаточности гормональной функции яичников у женщин групп обследования на момент вступления в протокол увеличивается затрачиваемая доза гонадотропинов и длительность стимуляции яичников. Так, при наличии нормогонадотропной гормональной недостаточности яичников курсовая доза гонадотропинов

составляет  $2070,9 \pm 99,1$  МЕ, при отсутствии –  $1894,7 \pm 120,2$  МЕ ( $p < 0,001$ ). Длительность стимуляции при наличии нормогонадотропной, нормопролактинемической гормональной недостаточности функции яичников существенно не отличалась, составляя  $9,2 \pm 0,3$  дней, при отсутствии данного фактора –  $9,1 \pm 0,2$  дней ( $p < 0,05$ ). Перенесенные оперативные вмешательства на яичниках снижают эффективность гонадотропной стимуляции. Так, при наличии в анамнезе операций на яичниках, удаления кисты яичника количество полученных при пункции яичников ооцитов было достоверно в 1,48 раза меньше ( $4,6 \pm 0,7$  ооцита), чем при отсутствии данных оперативных вмешательств в анамнезе ( $6,8 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ). При наличии в анамнезе удаления кисты яичника количество ооцитов было в 2 раза меньше, составляя  $3,3 \pm 0,7$ , при отсутствии данного вмешательства данный показатель составил  $6,5 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ). При наличии в анамнезе тубэктомии, количество полученных ооцитов также было в 1,52 раза и составляло  $6,1 \pm 0,5$ , при отсутствии –  $9,3 \pm 1,8$  ооцитов ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенное сравнительное изучение влияния различных факторов на эффективность стимуляции яичников и число получаемых ооцитов. Важными факторами являются возраст пациентки, наличие мужского фактора бесплодия, состояние гормональной функции яичников, перенесенные оперативные вмешательства на яичниках и трубах. Следует сказать, что для стимуляции функции яичников целесообразно применение рГТ, так как количество ооцитов было достоверно выше. Следует отметить, что ответ яичников на стимуляцию зависит от многих факторов. В связи с этим проанализировали влияние различных факторов ответ яичников. Так, слабый ответ на стимуляцию гонадотропинами наблюдается при наличии у пациентки миомы матки (в 55,2% случаях), цистэктомии (72,7% случаях) и, если у пациентки не было родов (43,1% случаях).

В таблице 2 представлены данные зависимости ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами в протоколе ЭКО/ICSI от уровня гормонов и возраста.

**Таблица 2**

**Зависимость ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами в протоколе ЭКО/ЭКО+ICSI от уровня гормонов и возраста ( $M \pm St$ )**

Параметр	«Слабый ответ» яичников	Получено 4 и более ооцитов	P
Возраст, лет	$38,8 \pm 0,5$	$37,6 \pm 0,3$	$< 0,05$
ФСГ на 2 д.м.ц. нмоль/л	$7,8 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,2$	$< 0,01$
АМГ, нмоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	$< 0,005$

Как видно из приведенных данных, уровень ФСГ во второй декаде менструального цикла у пациентов со слабым ответом на стимуляцию составил  $7,8 \pm 0,4$  нмоль/л, в то время как в группе с хорошим ответом

уровень гормона в периферической крови в среднем составил  $6,4 \pm 0,2$  нмоль/л, что в 1,22 раза ниже ( $p < 0,01$ ), чем у женщин со слабым ответом.

Анализ уровня АМГ в периферической крови женщин со слабым ответом составил  $1,2 \pm 0,2$  нмоль/л, тогда как у пациенток с хорошим ответом на стимуляцию –  $2,2 \pm 0,2$  нмоль/л, что в 1,83 раза ( $p < 0,005$ ) выше значений женщин со слабым ответом.

Следует сказать, шанс получить 4 и более ооцитов в основной группе несколько выше (65,2%), чем в группе сравнения (58,1%) ( $OR = 1,35$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные данные указывают на большую эффективность предлагаемого метода стимуляции яичников для получения достаточного количества ооцитов.

Далее мы проанализировали курсовую дозу затраченных гонадотропином. Так, при наличии миомэктомии в анамнезе для стимуляции яичников курсовая доза гонадотропинов составляет в среднем  $2437,7 \pm 241,2$  МЕ, тогда как у пациентов без миомэктомии –  $1953,6 \pm 80,4$  МЕ, что в 1,26 раза меньше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с миомэктомией. Следовательно, можно предположить, что изменение структуры миометрия в определенной степени влияет на созревание ооцитов, требуя большего резерва гонадотропинов. Подтверждением этому является меньшее количество ооцитов в яичнике при стимуляции гонадотропинами у пациентов с миомэктомией в анамнезе. Так, у 15 женщин, перенесших миомэктомию, при стимуляции не были получены ооциты у 3, что составило 20% случаев, тогда как в группе пациенток без миомэктомии данный показатель составил 4,5% ( $p < 0,05$ ) случаев.

Наряду с этим, при наличии кломифен-резистентности яичников в анамнезе у женщин длительность стимуляции яичников был короче в 1,13 раза ( $p < 0,05$ ), чем у женщин с отсутствием кломифен-резистентности яичников, составляя соответственно  $8,2 \pm 0,3$  и  $9,3 \pm 0,2$  дня. Полученные данные совпадают со средним количеством зигот без пронуклеусов (0р), приходящихся на 1 пациентку при наличии или отсутствии кломифен-резистентности яичников в анамнезе. Так, при наличии кломифен-резистентности яичников в анамнезе среднее количество зигот без пронуклеусов (0р), приходящихся на 1 пациентку составляет  $2,3 \pm 0,6$ , а при отсутствии резистентности –  $0,9 \pm 0,1$ , что в 2,56 раза чаще ( $p < 0,05$ ).

В четвертой главе диссертации «**Характеристики оплодотворения и эффективность цикла ЭКО/ЭКО+ICSI у пациенток старшего репродуктивного возраста**» представлены способы и результаты оплодотворения. Нами было проведено оплодотворения в обследованных группах пациенток различными путями. Более чем у половины пациенток обеих групп осуществлялось спонтанное (ЭКО) оплодотворение в условиях *in vitro* 64,7% – в основной группе, 66,7% – в группе сравнения, ICSI проведено у 35,3% больных при использовании рГН (основная группа) и у 33,3% пациенток при использовании мГН.

Характеристика результата оплодотворения представлена в таблице 3.

Таблица 3

## Характеристика оплодотворения ооцитов в обследованных группах

Показатели		Основная группа	Группа сравнения
Количество полученных при пункции ооцитов		585	178
Зиготы с 2 пронуклеусами	n	318	105
	%	54,4	58,9
Зиготы с 3 пронуклеусами	n	169	34
	%	28,8	19,2
Отсутствие оплодотворения	n	98	39
	%	16,8	21,9

Оплодотворение не произошло: в основной группе – 98 ооцитов из 585 полученных при пункции яичников (частота 16,8%), а в группе сравнения – 39 ооцитов из 178 (частота 21,9%). У пациенток основной группы оплодотворение с формированием 2-х пронуклеусов произошло в 54,4% случаев, в группе сравнения, где применялись мочевые гонадотропины – в 58,9%. Оплодотворение с образованием неправильного количества полярных телец (3р) произошло в 28,8% случаев в основной группе и в 19,2% – в группе сравнения.

При проведении гонадотропной стимуляции на 3-й день менструального цикла количество эмбрионов составило в среднем  $4,9 \pm 0,7$  шт, а при стимуляции на 2-й день менструального цикла составило в среднем  $3,0 \pm 0,3$  шт, т.е. более эффективным явилась стимуляция на 3-й день цикла.

В основной группе и в группе сравнения культивирование эмбрионов проводили в течение 3-х дней (92,2% и 85,2% соответственно,  $p > 0,05$ ). Морфологическая оценка эмбрионов у пациенток группы сравнения на 3-й день развития показала, что частота эмбрионов на стадии морулы составила 17,1%, в основной группе – 6,9%, т.е. в основной группе данный показатель был в 2,48 ( $p < 0,001$ ) раза ниже, чем в группе сравнения. В то же время в основной группе количество эмбрионов С класса на 3-й день развития было в 1,83 ( $p < 0,05$ ) раза больше и составило 8,8%, тогда как в группе сравнения они – 4,8%. Анализ среднего количества бластомеров, приходящихся на 1 эмбрион класса А и В на 3-й день развития у пациенток обследованных групп, показал, что в основной группе среднее количество бластомеров, приходящихся на 1 эмбрион класса А и В было меньше, чем в группе сравнения, составляя  $6,0 \pm 2,1$  и  $6,9 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ), класса В –  $5,3 \pm 1,5$  и  $5,9 \pm 1,7$ , соответственно основной и группе сравнения. Суммарное количество эмбрионов класса А и В у пациенток в возрасте 40–43 лет было достоверно ниже, чем у женщин в возрасте 35–37 лет ( $2,6 \pm 0,4$  и  $3,8 \pm 0,4$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Суммарное количество эмбрионов класса А и стадии развития морула достоверно отличаются в группе женщин в возрасте 35–37 ( $2,9 \pm 0,4$ ) лет, от значений группы женщин в возрасте 38–39 ( $2,0 \pm 0,3$ ) лет и 40–43 лет

( $2,1 \pm 0,4$ ) ( $p < 0,05$ ), т.е. по мере увеличения возраста пациенток данный показатель в 1,45 ( $p < 0,05$ ) и 1,38 ( $p < 0,05$ ) раза ниже значений группы женщин в возрасте 35–37 лет. Суммарное количество эмбрионов класса В также достоверно отличается в группе женщин 38–39 ( $1,3 \pm 0,2$ ) лет от группы пациенток 40–43 года ( $0,5 \pm 0,2$ ) ( $p < 0,005$ ), достоверных различий при сравнении с группой 35–37 лет ( $0,9 \pm 0,2$ ) нет. Таким образом, протоколы ЭКО/ЭКО+ICSI с использованием мГТ, по сравнению с рГТ характеризуются высоким темпом развития эмбрионов: на 3-й день после оплодотворения частота стадии «морула» – 17,1 и 6,9%, соответственно; среднее количество бластомеров, приходящееся на один эмбрион класса А –  $6,0 \pm 2,1$  и  $6,9 \pm 1,9$ , соответственно.

Перенос эмбрионов в полость матки на стимулированный цикл в основной группе осуществлен в 82,6% случаях, в группе сравнения – в 87,5% случаев, у остальных из-за отсутствия оплодотворения, либо аномального оплодотворения перенос эмбрионов в полость матки не проводился. В основной группе перенос осуществлялся на  $13,7 \pm 0,7$  день менструального цикла, в группе сравнения – на  $14,1 \pm 1,0$  день ( $p > 0,05$ ). В день переноса эмбрионов в полость матки толщина эндометрия составила  $8,9 \pm 0,2$  мм и  $9,9 \pm 0,4$  мм, соответственно основной и контрольной группам. Нами также проанализировано общее количество эмбрионов, переносимых в полость матки на 3-й и 5-й дни развития. Так, на 3-й день развития суммарное количество эмбрионов, перенесенных в полость матки, у пациенток основной группы и группы сравнения достоверно не отличалось (44,7 и 42,9%, соответственно). Достоверное отличие было выявлено в общем количестве эмбрионов, переносимых на 5-й день развития. У женщин основной группы на 5-й день было перенесено 2,2% эмбрионов, в группе сравнения – 7,6% от общего количества полученных эмбрионов в данной группе;  $p < 0,005$ ). Всего на 3-й день было перенесено в полость матки 44,2%, на 5-й день – 3,6% эмбрионов. На 3-й день в основном переносились эмбрионы класса А (63,4 и 55,6%), класса В (17,6 и 22,2%) и Морула (11,3 и 17,8%), соответственно в основной и группе сравнения. В то же время на 5-й день в основном были перенесены эмбрионы в стадии Морула (57,1 и 37,5%) и бластоциста (42,9 и 62,5%), соответственно группам. Таким образом, частота переноса эмбрионов на 5-й день развития в группе сравнения в 3,5 раза превышала таковую основной группы.

Анализ крио консервированных эмбрионов показал, что среднее количество бластомеров класса А, приходящихся на 1 эмбрион при переносе в полость матки на 3-й день развития, в основной группе составило  $6,02 \pm 2,1$ , в группе сравнения –  $6,8 \pm 1,9$ . Среднее количество бластомеров класса В –  $5,84 \pm 1,5$  и  $5,5 \pm 2,2$ . В основной группе достоверно было больше эмбрионов класса В, в группе сравнения – морул, а также бластоцист 1АА. Полученные результаты могут быть обусловлены быстрым темпом роста эмбрионов при применении мГТ.

У пациенток обеих групп отмечается дисбаланс изучаемых гормонов, что, видимо, и определяло развитие вторичного бесплодия. Выявлена

тенденция к увеличению ФСГ, пролактина и тестостерона на фоне снижения концентрации АМГ в сыворотке крови обследованных женщин. Анализ уровня гормонов в день введения антагониста ГнРГ в основной группе пациентов показал статистически значимое снижение в 2,61 раза уровня ЛГ относительно исходных параметров, а в день введения триггера финального созревания ооцитов возростал в 1,39 раза относительно предыдущего показателя. В группе сравнения в день введения антагонистов ГнРГ статистически значимо снижался в 2,41 раза относительно исходного уровня. Как видно из приведенных данных, ответная реакция уровня ЛГ в ответ на введение антагонистов ГнРГ в основной группе и в группе сравнения одинаковая – подавление гиперсекреции ЛГ. В то же время после введения триггера финального созревания уровень ЛГ у женщин группы сравнения продолжает снижаться (снижение в 1,46 раза относительно значений предыдущего срока исследования), составляя  $1,3 \pm 1,5$  МЕ/л. Видимо, это связано наличием в составе мГТ ЛГ-активного компонента  $\beta$ -ХГ. Анализ динамики изменений содержания эстрадиола в сыворотке крови обследованных женщин в цикле стимуляции яичников в протоколе ЭКО/ЭКО+ICSI показал одну направленность его изменения в сравниваемых группах: повышение в день введения антагониста ГнРГ в 3 и 3,12 раза относительно исходных параметров, в день введения триггера финального созревания ооцита – увеличение в 2,24 и 2,07 раза, относительно предыдущего срока. При анализе корреляционной зависимости между уровнем ЛГ в сыворотке крови женщин в день введения триггера финального созревания ооцитов и наличием правильного оплодотворения ( $R_s = -0,87$ ;  $p = 0,058$ ), а также количеством эмбрионов класса А и стадии развития морула (суммарно) наблюдается тенденция к обратной корреляционной зависимости ( $R_s = -0,87$ ;  $p = 0,058$ ). Это означает, что есть тенденция к тому, что чем выше уровень ЛГ в сыворотке крови в день введения триггера финального созревания ооцитов, тем хуже происходит оплодотворение и тем хуже качество эмбрионов. Была выявлена статистически достоверная корреляционная зависимость получения ооцитов при пункции от уровня ЛГ в сыворотке крови женщин в начале протокола. Корреляционный анализ зависимости уровня эстрадиола в сыворотке крови больных в день введения антагониста ГнРГ и количества получаемых при пункции яичников ооцитов, при подсчете которой была выявлена достоверная корреляционная зависимость ( $R_s = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные данные могут быть обусловлены большей выработкой эстрогенов с увеличением количества ооцит содержащих фолликулов.

В исследовании проведен корреляционный анализ зависимости показателей цикла ЭКО/ЭКО+ICSI и клиничко-анамнестических характеристик больных с бесплодием. Достоверные корреляционные взаимосвязи были определены между длительностью бесплодия и количеством полученных при пункции ооцитов; толщина эндометрия коррелировала с отсутствием или наличием ооцитов при пункции; прямая корреляционная взаимосвязь количества полученных при пункции яичников

ооцитов от уровня АМГ в сыворотке крови ( $R_s=0,645$ ,  $p<0,001$ ) и умеренная положительная связь от содержания в сыворотке крови эстрадиола в день введения антГнРГ ( $R_s=0,447$ ,  $p<0,05$ ). При корреляционном анализе между суммарной дозой гонадотропинов, затраченных на стимуляцию яичников, и возрастом пациентки ( $R_s=0,55$ ,  $p<0,05$ ), количеством растущих фолликулов ( $R_s=0,45$ ,  $p<0,05$ ), уровнем ДЭА-S ( $R_s=-0,53$ ,  $p<0,05$ ) и АМГ ( $R_s=-0,45$ ,  $p<0,05$ ) в сыворотке крови пациенток, длительностью стимуляции ( $R_s=0,69$ ,  $p<0,01$ ), днем пункции ( $R_s=0,58$ ,  $p<0,05$ ).

При определении на 14-й день после переноса уровня  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови биохимическая беременность наступила у 24% женщин основной и 32,1% женщин группы сравнения. Через 1-2 недели на УЗИ определили наличие плодного яйца у 21,3% женщин основной группы и 28,6% женщин группы сравнения. Роды были у 10,6% беременных основной группы и у 14,3% беременных группы сравнения. Из всех проанализированных параметров были выделены те, при изолированной оценке которых был получен значимый результат для прогноза наступления клинической беременности. В их число вошли такие параметры, как искусственные аборты в анамнезе, тип применяемых гонадотропинов, уровень 17-ОНР в крови до начала стимуляции яичников. Проведенные исследования показали, что частота наступления клинической беременности увеличивалась в 5,1 раз ( $p=0,03$ ) при отсутствии в анамнезе недостаточности функции яичников; при отсутствии искусственных абортов в анамнезе – в 2,5 раз ( $p=0,04$ ); при применении мочевых гонадотропинов – в 1,6 раз ( $p=0,05$ ); при уровне в сыворотке крови до начала стимуляции яичников 17-ОНР от 2,3 нмоль/л – в 4 раза ( $p=0,08$ ).

Далее мы проанализировали риск (OR) отрицательного результата в протоколах ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин старшего репродуктивного возраста, в зависимости от клиничко-анамнестических факторов. Так, было установлено, что возраст  $>40$  лет повышает риск отрицательного результата в 5,9 раза ( $OR=5,9$ ,  $p<0,05$ ). Вторым по значимости является высокий уровень ФСГ  $\geq 4,5$  МЕ/л (2 д.м.ц.), при котором OR возрастал до 5,25 ( $p<0,05$ ). При этом нами была проведена градация этого показателя. Так, если содержание ФСГ в сыворотке крови обследованных пациенток составлял 4,5–6,5 МЕ/л, то OR возрастал до 2,64 ( $p<0,05$ ), а при  $< 4,5$  – до 5,25 ( $p<0,05$ ). На 3-ем месте была недостаточность функции яичников, при котором OR возрастал до 4,7 ( $p<0,05$ ), и на 4-м месте была односторонняя тубэктомия в анамнезе, в присутствии которой OR составил 2,6 ( $p<0,05$ ), при двухсторонней тубэктомии этот показатель возрастает до 8,18 ( $p<0,05$ ).

Все перечисленные выше позиции повышали риск отрицательного результата ЭКО/ЭКО+ICSI. Анализ частоты наступления беременности четко зависел от перечисленных факторов. Частота наступления беременности в возрасте до 40 лет составила 93,1%, а свыше 40 лет – 69,3%. Наличие искусственных абортов в анамнезе и недостаточности функции яичников – частота наступления беременности снижалась до 71,2 и 79,9%, соответственно. При односторонней и двухсторонней тубэктомии частота

наступления беременности снижалась до 79,5 и 55%, соответственно. Если у женщин уровень ФСГ в сыворотке крови до начала стимуляции составил более  $\geq 4,5$  МЕ/л, то частота наступления беременности составила 85,7%, при содержании 4,5–6,5 МЕ/л – 69,4%, а при менее 4,5 МЕ/л снижался до 53,3%.

На основании полученных данных методом построения классификационных деревьев была разработана шкала для получения суммарного индекса наступления клинической беременности в протоколах ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин старшего репродуктивного возраста на основании клиничко-анамнестических показателей. Переходным значением явилась величина 3 балла, которую можно рассматривать как пороговую. От 4 до 5 баллов шанс наступления клинической беременности увеличивается в 21,8 раз по сравнению с пациентами, имеющими 0–3 балла; при уровне прогностического балла 6–7 – шанс наступления увеличивается в 120 раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, имеющими 0–3 балла.

Наряду с этим, с учетом клиничко-анамнестических показателей для оценки наступления биохимической беременности в процессе построения классификационных деревьев была разработана также и другая бальная шкала, в которую вошли наличие хронического сальпингоофорита и длительность культивирования. В этой шкале также, переходным значением явилась величина 3 балла, которую можно рассматривать как пороговую. При уровне индекса 4-5 баллов шанс наступления биохимической беременности увеличивается в 20 раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, имеющими 0–3 балла; при уровне 6–7 баллов – в 159 раз по сравнению с пациентами, имеющими 0–3 балла.

## ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) (медицинские науки) на тему: «**Особенности стимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО/ИКСИ**» сделаны следующие выводы:

1. В старшем репродуктивном возрасте протоколы ЭКО характеризуются высокой частотой слабого (36,3%) и крайне слабого ответа (11%) яичников на гонадотропную стимуляцию; её эффективность и качество оплодотворения ооцитов *in vitro* снижают перенесённые оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы (одно- или двусторонняя цистэктомия – в 2 раза; одно- или двусторонняя тубэктомия, миомэктомия – в 1,5 раза); наличие недостаточности функции яичников и кломифен-резистентность (2,3 раза), отсутствие родов в анамнезе (в 1,3 раза).

2. Количество полученных при пункции яичников ооцитов, качество оплодотворения и развития эмбрионов *in vitro* имеют слабую отрицательную взаимосвязь с базальным уровнем ФСГ ( $R = -0,292$ ;  $p = 0,001$ ), умеренную положительную корреляцию с содержанием в крови антимюллерова гормона ( $R = 0,645$ ;  $p < 0,001$ ); содержание в крови ингибина В

имеет сильную отрицательную корреляцию с количеством эмбрионов класса «С» на 3-й день после оплодотворения ( $R=-0,73$ ;  $p<0,05$ ).

3. У больных старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО с использованием антагонистов ГнРГ необходимо назначать на 3-й день менструального цикла, рекомбинантный ФСГ и мочевые гонадотропины, которые обладают равной эффективностью в стимуляции яичников, оплодотворении ооцитов и частоте наступления беременности. Длительность стимуляции яичников с использованием рекомбинантных гонадотропинов более продолжительна ( $9,3\pm 0,2$  дней), чем при использовании мочевых гонадотропинов ( $8,6\pm 0,3$  дней).

Частота наступления беременности в протоколах ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста увеличивается в 5,1 раз ( $p=0,03$ ) при отсутствии в анамнезе недостаточности функции яичников; искусственных абортов в анамнезе – в 2,5 раза ( $p=0,04$ ); тубэктомии в 2,6–8,18 раза, хронического сальпингоофорит, при применении мочевых гонадотропинов – в 1,6 раз ( $p=0,05$ ); при уровне в сыворотке крови до начала стимуляции яичников 17-ОНР от 2,3 нмоль/л – в 4 раза ( $p=0,08$ ).

4. Протоколы ЭКО с использованием мочевых гонадотропинов у женщин позднего репродуктивного возраста характеризуются более высокой динамикой развития эмбрионов (на 3-й день после оплодотворения частота стадии «морула» – 17,1%), большей частотой переноса эмбрионов в полость матки на 5-й день развития (7,6%), частотой криоконсервации на стадии «морула» (50,0%) и «бластоциста» (18,2%), по сравнению с рекомбинантным ФСГ.

В протоколах ЭКО с использованием мочевых гонадотропинов уровень в крови ЛГ в день введения триггера финального созревания ооцитов в 2 раза ниже такового в протоколах ЭКО с использованием рекомбинантного ФСГ, имеет сильную отрицательную взаимосвязь с долей диплоидных гамет и нормальной динамикой развития эмбрионов *in vitro*.

5. Разработан алгоритм обследования женщин позднего репродуктивного возраста для прогнозирования исхода и таблица бальной оценки эффективности протокола ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин позднего репродуктивного возраста, согласно которой величина 3 балла является пороговой, от 4 до 6 баллов шанс наступления клинической беременности увеличивается в 21,8 раз, при уровне прогностического балла 7-9 – шанс наступления возрастает в 120 раз ( $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами, имеющими 0–3 балла.

**SCIENTIFIC COUNCIL Ph.D.04/05.06.2020.Tib.114.01 FOR AWARDING  
ACADEMIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF OBSTETRICS  
AND GYNECOLOGY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

**MAKSUDOVA MUKHAYYO**

**FEATURES OF OVARIAN STIMULATION IN WOMEN OF OLDER  
REPRODUCTIVE AGE IN IVF/ICSI PROTOCOLS**

**14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF  
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2023**

**The theme of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation was registered by the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan (№B2018.1.PhD/Tib458).**

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.akusherstvo.uz](http://www.akusherstvo.uz)) and the Information and Educational Portal «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific consultant:** **Najmutdinova Dilbar Kamariddinovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Tuksanova Dilbar Ismatovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Niyazmetov Rakhmatulla Ermatovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:** **Andizhan State Medical Institute**

Defence will take place on \_\_\_\_\_ «\_\_» 2023 at \_\_\_\_ at a meeting of the Scientific Council at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology. Address: 132A, Mirza-Ulugbek street, Mirzo-Ulugbek district, Tashkent, 100124. Phone number: (+99871) 263-33-14 e-mail: [obs-gyn@mail.ru](mailto:obs-gyn@mail.ru).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology (registered under No. 618.177-008.6 - 055.28 - 089.888.1). Address: 132A, Mirza-Ulugbek street, Mirzo-Ulugbek district, Tashkent, 100124. Phone number: (+99871) 263-33-14 e-mail: [obs-gyn@mail.ru](mailto:obs-gyn@mail.ru).

The dissertation abstract sent out on \_\_\_\_\_ «\_\_» 2023  
(mailing report №\_\_ dated on \_\_\_\_\_ «\_\_» 2023)

**D.A. Alieva**

Chairman of the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**M.M. Fayzirakhmanova**

Scientific Secretary of the Scientific Council for the award of Academic Degrees, Candidate of Medical Sciences

**U.U. Yusupov**

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Academician

## INTRODUCTION (Abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work** is to optimize the methods of ovarian stimulation in women of older reproductive age in IVF/ICSI protocols.

**The object of the research work** was 124 women with primary and secondary infertility who underwent in vitro fertilization.

The scientific novelty of the research work are followings:

For the first time, has been proven that IVF/ICSI protocols using urinary gonadotropins in women of older reproductive age are characterized by a higher dynamics of embryo development, a higher frequency of embryo transfers into the uterine cavity on the 5th day of development, the frequency of cryopreservation at the "morula" and "blastocyst" stages, compared to recombinant FSH.

Considering that during the usage of urinary gonadotropins, recommended to use only urinary gonadotropins for patients who come to IVF in order to increase the number of received day 5 embryos;

For the first time, has been proven that in women of older reproductive age, IVF results significantly increase with preliminary oocyte sampling before tubectomy, since after tubectomy there is a pronounced decrease in ovarian reserve. And also the frequency of pregnancy in the IVF/ICSI protocols in women of older reproductive age increases in the absence of a history of ovarian failure, chronic salpingo-oophoritis and clomiphene resistance;

For the first time, was developed an algorithm for examining women of older reproductive age to predict the outcome and a table for scoring the effectiveness of the IVF/IVF+ICSI protocol in women of older reproductive age, according to which the value of 3 points is a threshold, from 4 to 6 points the chance of clinical pregnancy increases by 21.8 times, with a prognostic score of 7-9 - the chance of onset increases 120 times ( $p < 0.001$ ) compared with patients with 0-3 points.

**Implementation of the research results.** According to the results of optimization of ovarian stimulation methods in women of older reproductive age in IVF/ICSI protocols:

The methodological recommendation "Management of women of older reproductive age with infertility" was approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/2 dated on January 20, 2020). The methodological recommendation allowed to introduce into the clinical practice of IVF centers in all regions of the republic.

The results of the implementation of the examination algorithm and the table of scoring the effectiveness of the IVF/IVF+ICSI protocol in women of older reproductive age, according to which the value of 3 points is a threshold, from 4 to 6 points the chance of clinical pregnancy increases by 21.8 times, with the level of prognostic score 7-9 - the chance of onset increases 120 times ( $p < 0.001$ ) compared with patients with 0-3 points.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Maksudova M., Impact of uterine fibroids on the effectiveness of ICSI in women of advanced reproductive age // European journal pharmaceutical and medical research.- 2019. – №6 (8). – С. 19-20.
2. Maksudova M., Najmutdinova D., Mangzumova N., Inazarova D., Yangibaeva D., Mirzaeva D. Art efficiency in aged woman after surgery // Journal of Critical Reviews.- 2020.– Vol 7, issue 17. – С. 2275-2282.
3. Maksudova M., State rubricator o Scientific and Myoma, Senior Reproductive Age and IVF/IVF+ICSI is there any connection? // Indian journal of Forensic Medicine and Toxicology.- 2020. – Vol 14, №4. – С. 7758-7760.
4. Maksudova M., Modern approaches to estimating the ovarian reserve in the older reproductive age // Тиббиётда янги кун.- 2021. – 1(33). – С. 260-264.
5. Maksudova M., Najmutdinova D. Female Aging and Superovulation Induction for IVF // Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences.- 2023. – Vol 04, issue 02. – С. 413-418.
6. Maksudova M., Najmutdinova D. Влияние оперативных вмешательств на органах малого таза на ответ яичников при стимуляции в протоколах ЭКО/ ЭКО+ICSI у женщин старшего репродуктивного возраста // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.- 2023.– №2.2023(102), ISSN 2091-5969 – С. 2275-2282.

**II бўлим (II часть; II part)**

1. Maksudova M. Prospects of IVF effectiveness improvement for patients of older reproductive age // European Science Review.- 2018.- Vol.2, 11-12. - С. 98 – 102.
2. Maksudova M. Female aging and superovulation induction for IVF // European Science Review.-2019.- №7-8. – С. 13-18.
3. Максудова М.М. Оперативные вмешательства на органах малого таза и их влияние на ответ яичников при стимуляции в протоколах ЭКО/ЭКО+ICSI у женщин репродуктивного возраста // Студенческий вестник. – М., 2019. - №29-2 (79), – С. 82-84.
4. Максудова М.М. Оптимизация методов результативности у пациенток старшего репродуктивного возраста // Интернаука. – М., 2019. - №28(110). – С. 36-38.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 14.07.2023 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 075

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.