

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

ХАФИЗОВА ДИЛНОЗА БАҲАДУРОВНА

**МУЛЬТИГЕН ТРОМБОФИЛИЯСИ МАВЖУД АЁЛЛАРДА
ЭКСТРАКОРПОРАЛ УРУГЛАНТИРИШНИНГ МУВАФФАҚИЯТСИЗ
ЯКУНИНИНГ ПРЕКОНЦЕПЦИОН ТАЙЁРГАРЛИГИ ВА ОЛДИНИ
ОЛИШ ЧОРАЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Бухоро – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Хафизова Дилноза Бахадуровна

Мультиген тромбофилияси мавжуд аёлларда экстракорпорал уруглантиришнинг муваффақиятсиз якунининг прекоцепцион тайёргарлиги ва олдини олиш чоралари5

Хафизова Дилноза Бахадуровна

Прекоцепционная подготовка и профилактика неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием мультигенной тромбофилии23

Khafizova Dilnoza Bahodurovna

Pathogenetically substantiated prevention of unfavorable outcomes of IVF in women in the presence of multigenic of thrombophilia43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published scientific works48

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

ХАФИЗОВА ДИЛНОЗА БАҲАДУРОВНА

**МУЛЬТИГЕН ТРОМБОФИЛИЯСИ МАВЖУД АЁЛЛАРДА
ЭКСТРАКОРПОРАЛ УРУГЛАНТИРИШНИНГ МУВАФФАҚИЯТСИЗ
ЯКУНИНИНГ ПРЕКОНЦЕПЦИОН ТАЙЁРГАРЛИГИ ВА ОЛДИНИ
ОЛИШ ЧОРАЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Бухоро – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълими, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2614 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмийоппонентлар

Туксанова Дилбар Исматовна - тиббиёт
фанлари доктори, профессор

Рузиева Нодира Хақимовна - т.ф.д., тиббиёт
фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот

Н.И. Пирогова номидаги Россия миллий-
тадқиқот тиббиёт университети

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Гиждувоний кўчаси, 23 уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, E-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Гиждувоний кўчаси, 23 уй. Тел./факс: +99865223-00-50.

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ куни тарқатилган.

(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Д.Т. Ходжиева

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгашраиси, тиббиёт фанлари
доктори(DSc), профессор

Н.Ш. Аҳмедова

Илмий даражалар берувчи берувчи илмий
кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари
доктори (DSc), доцент

К.Ж. Болтаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раис ўринбосари,
тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бепуштлик соғлиқни сақлашнинг глобал муаммоси бўлиб бутун дунё бўйлаб миллионлаб аёлларга ўз таъсирини кўрсатмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра”... дунёда 50-80 миллион аёл ва 11,3% оилалар бепуштликка дуч келади, уларнинг атиги 35% тиббий ёрдам учун мурожаат қилади”¹. Турли мамлакатларда ЭКУ марказларининг маълумотларига кўра, экстракорпорал уруғлантириш муолажасидан кейин ҳомиладорлик частотаси 30-40% га етади. Бироқ, турли муаллифларнинг маълумотларига кўра”... экстракорпорал уруғлантириш ва эмбрион кўчириб ўтказилгандан кейин ҳомиладорликни ўз-ўзидан тўхтатиш частотаси 18,5 дан 32% гача ўзгариб туради”¹.

Бутун дунёда экстракорпорал уруғлантиришнинг муваффақиятсизлик сабаблари ўрганилишни давом этмоқда. Улар орасида тромбофилия муҳим ўринни эгаллайди. Тромбофилия учун турли хил генетик мутациялар ва полиморфизмлар маълум бўлиб, улар ҳомиладорликнинг турли муддатларида ҳомиланинг йўқотилишига олиб келиши мумкин. Туғма ёки ирсий тромбофилия гемостаз системасининг фаоллигини ўзгартириши мумкин. Қон ивитувчи, қон ивишига қарши ва фибринолитик тизимлар мувозанатининг бузилиши эмбрионнинг эндометрийга имплантациясининг бузилишига олиб келиши мумкин. Бу эса ўз навбатида сунъий уруғлантириш дастурларининг салбий натижаларига олиб келиши мумкин.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш ва соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш, эрта ташхислаш ва асоратларни камайтириш, най генезли бепуштлиги бўлган аёлларни экстракорпорал уруғлантиришга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу муносабат билан янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегиясининг 56-бўлимнинг 4-бандида белгиланган 7 та устувор йўналишда “аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш ва 2022-2023 йилларга мўлжалланган соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш дастурини амалга оширишга қаратилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш ...”² вазибалари белгилаб берилган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 12-ноябрдаги “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги 6110-сонли, 2022-йил 28-январдаги “2022-2026-йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги 60-сонли Фармонлари, 2020-йил 10-ноябрдаги “Аҳолининг соғлом овқатланишини тامينлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги

¹Valamakis G., Chrousos G., Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. Psychoneuroendocrinology. 2019; 100: 48-57. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.031](http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.031)

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги "2022-2026-йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги 60-сонли фармони

4887-сонли Қарори ва 2020-йил 12-ноябрдаги “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги 4891-сонли Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.

Сўнгги йилларда экстракорпорал уруғлантиришда (ЭКУ) гемостаз тизими бузилишининг имплантация жараёнларига таъсири фаол ўрганилмоқда. Тромбофилия уруғланган тухум хужайра имплантацияси, спирал артериялар трансформацияси ва плацентацияни бузади, бу эса ўз навбатида гестацион асоратлар ва репродуктив йўқотишларга олиб келади, (М.А. Родгер ва ҳаммуаллфлар 2021). Бунга ҳомиладорликни кўтара олмаслик (ХҚО), преэклампсия, фетоплацентар етишмовчилик (ФПЕ), ҳомила усиши чегараланиш синдроми (ХЎЧС), йўлдошнинг муддатидан олдин кўчиши ва ҳомиланинг антенатал ўлими киради. Тромбофилиянинг тромботик ва тромботик бўлмаган таъсирларига алоҳида эътибор қаратилади, улар яширин қолиши ва ҳомиладорлик учун хос бўлган гиперкоагуляция ҳамда тизимли яллиғланиш шароитида намоён бўлиши мумкин (Макацария А.Д. ва ҳаммуаллфлар 2022).

Бу муаммо аҳоли орасида ҳам генетик, ҳам орттирилган тромбофилияларнинг ҳаддан ташқари кўп учраши туфайли алоҳида аҳамият касб этади. Замонавий маълумотларга кўра, ушбу бузилишларнинг частотаси умумий популяцияда 15-20% ни ташкил қилади. Тромбофилияларнинг бундай кенг тарқалиши турли генетик полиморфизмлар ва мутациялар билан боғлиқ бўлиб, улар ҳомиладорлик пайтида ва ЁРТдан фойдаланишда жиддий асоратларга олиб келиши мумкин (Р.К. Henke et al. 2020, V. De Stefano et al. 2021).

Ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЁРТ) сўнгги йилларда Ўзбекистон Республикасида ҳам кенг тарқалди. Ушбу усуллар бепуштлиқни даволашнинг анъанавий усулларида анча устун бўлиб, илгари бефарзанд деб ҳисобланган кўплаб эр-хотинларга ҳомиладор бўлишга имкон берди. Бироқ, ЁРТдан фойдаланиш бир қатор тиббий-ижтимоий, клиник, этик ва иқтисодий муаммоларни келтириб чиқаради. Хусусан, Ўзбекистонда ЁРТни даволаш қиммат ва бюджетдан молиялаштирилмайди, асосан хусусий тиббиёт муассасаларида амалга оширилади.

Ю.Г.Расул-Заде ва ҳаммуал Б.В. Шодиев (2023) томонидан тадқиқотда экстракорпорал уруғлантиришга прегравидар тайёргарлик ва ҳомиладорликнинг I триместрини олиб боришнинг оптимал тактикаси ишлаб чиқилган бўлиб, бу қоннинг полидефицит ҳолатини коррекциялашга асосланган, бундан ташқари К.Т. Бобоева ва ҳаммуаллифларнинг тадқиқотларида. (2020), Ш.У. Бахрамова (2023) турли аёлларда тромбофилик

мутациялар аниқланган. Улар ЭКУда ХКОда тромбофилик генлар полиморфизмининг ролини ўрганган. Тадқиқот натижаларига кўра, MTHFR генининг C677T полиморфизми энг кенг тарқалган вариант эди. Осиё популяцияси учун кам учрайдиган протромбин генининг G20210A мутацияси фақат экстракорпорал уруғланган иккита аёлда аниқланди, уларнинг иккаласи ҳам гетерозигот генотипга эга эди. (М.Х. Музаффарова 2023) Ушбу натижалар протромбин G20210A гени мутацияси, лейден омили V G1691A мутацияси ва MTHFR C677T гени полиморфизми Европа ва Ўзбекистон популяцияларида энг кўп тарқалганлигини кўрсатадиган маълумотлар билан қисман мос келади (С.З. Юлдашева 2023, Ж.Е. Пахомова 2023.).

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (05.2022.PhD.143) “COVID-19 дан кейин Бухоро минтақаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи организмнинг патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш” мавзуси доирасида бажарилган (2022-2026 йиллар)».

Тадқиқот мақсади: экстракорпорал уруғлантиришнинг салбий оқибатлари юзага келишида “томирлар тизими” генлари полиморфизмининг ролини ўрганган ҳолда прекоцепция тайёргарлигини оптималлаштириш.

Тадқиқот вазифалари:

репродуктив йўқотишлари бўлган аёлларда экстракорпорал уруғланишнинг муваффақиятсиз уринишлари сабабларини ва оқибатларини аниқлаш;

экстракорпорал уруғланишдан кейин салбий оқибатларга эга бўлган аёлларда бачадон артериялари ва унинг тармоқларида гемостаз тизими ва қон оқимининг доплероетрик параметрларини баҳолаш;

экстракорпорал уруғланишга тайёргарлик кўришда анамнези оғир бўлган аёлларда “томир тизими” генининг F3 (G/T) ва F7 (G/A) полиморфизми ассоциациясининг аҳамиятини аниқлаш;

генетик маркерлар фонида экстракорпорал уруғланишнинг муваффақиятли натижаларини амалга ошириш учун оғир репродуктив анамнезга эга аёлларда гестация олди тайёргарлиги алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ЭКУ га тайёрланган 115 нафар бепушт аёллар олинган. Тадқиқот 2 босқичда амалга оширилди. 1-босқичда ЭКУ муваффақиятсиз ўтказилган 90 нафар беморга консултация берилди. 2-босқичда асосий гуруҳ иккита кичик гуруҳга бўлинди: I А кичик гуруҳ – прегравидар тайёргарлик ўтказилган, муваффақиятсиз ЭКУ натижасидан кейин тромбофилия ва бепуштлиқ билан 44 нафар аёллардан, II Б кичик гуруҳ – прегравидар тайёргарлик кўрмаган ёки прегравидар тайёргарлик тўлиқ ҳажмда ўтказилмаган 46 нафар аёллардан иборат эди. Назорат гуруҳи ЭКУ дан кейин ҳомиладорликнинг физиологик кечиши бўлган 25 нафар аёлдан иборат.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон, қон зардоби олинган.

Тадқиқот усуллари сифатида клиник, гематологик, биокимёвий, генетик, ултратовуш, статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ёрдамчи репродуктив технология дастурларида бепуштлиқ билан беморларда гемостаз тизими ва тўқима омили, F3 (G/T) ва F7 (G/A) генлари мутацияларининг ролини ўрганиш билан ЭКУ нинг муваффақиятсиз оқибатлари баҳоланган;

экстракорпорал уруғланишдан олдин қон томир тизимининг рецептивлиги ва бачадон, базал, радиал артерияларда қон оқимининг доплерометрик параметрлари билан гемостаз тизими ва генетик маркерлар ўртасида узвий боғлиқлик исботланган;

ҳомила тухуми имплантациясидан олдин ЭКУ натижалари частотасини оширишга қаратилган адъювант терапия мажмуасида персонизацияланган антикоагулянт терапиянинг самарадорлиги баҳоланган;

анамнезида муваффақиятсиз ЭКУ бўлган аёлларда мультиген тромбофилияларнинг генетик маркерлар текширувини концепциядан олдинги тайёргарлик протоколларига киритиш репродуктив йўқотишлар сонини сезиларли даражада камайтириши ҳамда ЭКУ муваффақиятини ошириши кўрсатилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЭКУ нинг муваффақиятсиз натижалари бўлган аёллар ва назорат гуруҳи ўртасида F3 (G/T) ва F7 (G/A) генларининг аллеллари ва генотиплари частотасида сезиларли фарқлар аниқланди. Ҳомила тушиш хавфи юқори бўлган аёлларда асоратларни эрта аниқлаш учун генетик маркерлар сифатида ХКО хавфи юқори бўлган мутант аллеллар ва генотиплардан фойдаланиш мумкин;

шахсийлаштирилган антиромботик терапияни ўз ичига олган преградидар тайёргарлик алгоритми ишлаб чиқилди ва клиник амалиётга муваффақиятли жорий этилди ҳамда гиперкоагуляцион ҳолати бўлган аёлларда коагуляция кўрсаткичларини нормаллаштириш имконини берди, бу эса муваффақиятли ЭКУ имкониятларини сезиларли даражада оширди;

олинган маълумотлар асосида оғир репродуктив анамнезга эга бўлган аёлларни олиб бориш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган. F3 (G/T) ва F7 (G/A) полиморфизмларига генетик тест ўтказиш зарурлиги, инфекцион касалликлар ва эндокрин патологияларга комплекс текширув ўтказиш, гиперкоагуляцион ҳолатларни аниқлашда антикоагулянтлар ёки антиагрегантларни тайинлаш бўйича таклифлар киритилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги замонавий, бир-бирини тўлдирувчи инструментал, клиник, лаборатор, скрининг ва статистик усуллардан фойдаланилганлиги, текширилган аёллар сонининг етарлилиги, олинган маълумотларнинг ушбу соҳадаги маҳаллий ва хорижий тадқиқотчиларнинг натижалари билан таққосланганлиги, шунингдек, олинган маълумотларнинг ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, тадқиқотда оғир репродуктив анамнезга эга бўлган аёлларни тайёрлашнинг

янги алгоритми тақдим этилди, бу мажбурий генетик тестлаш ва инфекциялар ҳамда эндокрин патологияларга комплекс текширувни ўз ичига олади, бу эса репродуктив тиббиёт соҳасига катта ҳисса қўшади. Муваффақиятсиз ЭКУ қилинган аёлларда коагуляция кўрсаткичлари батафсил ўрганилди, бу репродуктив йўқотишларда гиперкоагуляциянинг роли ҳақидаги билимларни кенгайтиради ва бу соҳада кейинги тадқиқотлар учун маълумотлар тақдим этади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, инфекцион ва эндокрин патологияларни мажбурий текширишни, шунингдек ЭКУ муолажасини бошлашдан олдин уларни даволашни ўз ичига олган комплекс протокол ишлаб чиқилган ва клиник амалиётга жорий этилган. Бу эмбрионни муваффақиятли имплантация қилиш ва ҳомиладорликни олиб бориш эҳтимолини сезиларли даражада оширишга имкон берди, чунки инфекцияларни бартараф 9ти шва эндокрин бузилишларни тузатиш ҳомила ривожланиши учун янада қулай шароитларни яратади. Генетик тест натижалари ва коагуляцион кўрсаткичлар асосида индивидуал антиромботик терапия алгоритми ишлаб чиқилди. Ушбу алгоритмнинг клиник амалиётга жорий этилиши гиперкоагуляцион ҳолатдаги аёлларда коагуляцион кўрсаткичларни меъёрлаштиришга имкон берди, бу эса эмбрионни имплантация қилиш ва ҳомиладорликни муваффақиятли олиб бориш учун шароитларни сезиларли даражада яхшилади.

Концепциядан олдинги тайёргарлик протоколларига бачадон артерияларида қон оқимини яхшилаш усуллари, масалан, томир қаршилигини пасайтиришга ва эндометрийнинг қон билан таъминланишини яхшилашга ёрдам берадиган вазодилататорлар ҳамда физиотерапевтик муолажалардан фойдаланиш киритилган, бу эса муваффақиятли имплантация ва ҳомиладорликни эҳтимолини оширади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ЭКУ муваффақиятсиз яқунланган аёлларда экстракорпорал уруғлантиришга предгравидар тайёргарлик тактикасини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқот натижалари асосида:

- «Экстракорпорал уруғлантиришдан кейинги салбий оқибатларга эга аёлларда мултиген тромбофилиянинг роли» номли экстракорпорал уруғлантириш дастурларини прегравидар тайёрлаш самарадорлигини аниқлаш имконини берувчи услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2023-йил 10-январдаги 8н-р/65-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ЭКУ муваффақиятсиз амалга оширилган аёлларда экстракорпорал уруғлантириш ва ҳомиладорликни олиб бориш дастурини самарали баҳолаш имконини берди;

- бепушт аёлларда экстракорпорал уруғлантиришга прегравидар тайёрлаш ва I триместрни антенатал олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, шаҳар туғруқ мажмуаси, Тошкент ва Бухоро шаҳар экстракорпорал уруғлантириш клиникаларида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2023-йил 25-январдаги 8н-з/149-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши экстракорпорал уруғлантиришдан кейин аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ натижаларини яхшилаш имконини берди, шунингдек, тромбофилияли аёлларда ЭКУ

дастурлари натижадорлигини ва ҳомиладорлик натижасини прогнозлашда муваффақиятсиз оқибатлар сабабларини аниқлаш муҳимлиги тиббий ёрдам сифатини оширди. Илмий ишланманинг иқтисодий самарадорлиги ЁРТ дастурларида ҳар бир бемор учун 18 млн. сўмгача иқтисод қилиш имконини берди, ЁРТ дастурининг нархи барча текширувларни ўз ичига олган ҳолда ўртача 31 000.000 млн. сўмни ташкил этишини ҳисобга олсак, такрорий ЭКУда сумма 17.500.000 сўмга ошади, яъни ЭКУдан кейин муваффақиятсиз натижалар кузатилган 1 нафар беморга 48 500.000 сўм иқтисодий харажат тўғри келади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 135 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, ишнинг апробатсияси натижалари, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Аёлларда ЭКУ уринишларнинг салбий оқибатларини келтириб чиқарувчи молекуляр-генетик омилларни ўрганишнинг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида муаммонинг долзарблиги асосланган адабиёт маълумотлари умумлаштирилган. Алоҳида қисмда тухумдонлар поликистози синдромининг тарқалиши, этиопатогенези ва клиник кечишини ўрганишнинг баъзи жиҳатлари келтирилган. Шу билан бирга, ЭКУ муваффақиятсиз бўлган аёлларда экстракорпорал уруғлантиришнинг пайдо бўлишининг молекуляр-генетик омиллари тавсифланган. Шу билан бирга, ЭКУ муваффақиятсиз бўлган аёлларда экстракорпорал уруғлантиришнинг пайдо бўлишининг молекуляр-генетик омиллари тавсифланган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалларнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари тавсифланган.

Белгиланган вазифаларни бажариш учун биз муваффақиятсиз ЭКУ уринишлари бўлган 90 нафар аёлларни текширдик, (муваффақиятсиз ЭКУ уринишлар сони 5 тагача). Беморларни ўрганишнинг асосий вазифаси ирсий тромбофилик мутациялар ва полиморфизмларнинг частотаси ва спектрини аниқлаш эди.

Анамнестик маълумотларга кўра асосий гуруҳ 2 гуруҳга бўлинди. 44 нафар аёлдан иборат А гуруҳ беморларига ЭКУ га тайёргарлик пайтида аниқланган тромбофилияни ҳисобга олган ҳолда патогенетик асосланган экстракорпорал уруғлантиришнинг режалаштирилган муолажасига тайёргарлик ва туғруқдан олдин ҳомиладорлик давомида кейинги кузатув ўтказилди, бу эса анамнезида ва тромбофилияда муваффақиятсиз ЭКУ уринишлари бўлган беморларда ЭКУ муолажасини оптималлаштириш ва бошланган ҳомиладорликни олиб бориш масаласини ҳал қилиш имконини берди. Б гуруҳи – ЭКУ муваффақиятсиз уринишлари билан прегравидар тайёргарлиги бўлмаган ёки қисман прегравидар тайёргарлик олган 46 нафар аёлдан иборат эди.

Назорат гуруҳи ЭКУ дан кейин ҳомиладорликнинг физиологик кечиши бўлган 25 нафар аёлдан иборат. Тадқиқотга жалб қилинган жами аёллар сони 115 та дан иборат эди.

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар Windows 10 тизимли компьютерда ўрнатилган статистик ишлов бериш функциялари, шу жумладан офис дастурий таъминотидан фойдаланган ҳолда статистик ишлов берилди. Тадқиқот материаллари параметрик ва нопараметрик таҳлил усуллари ёрдамида статистик ишловдан ўтказилди. Дастлабки маълумотларни тўплаш, тузатиш, тизимлаштириш ва олинган натижаларни визуаллаштириш Microsoft Office Excel 2019 электрон жадвалларида амалга оширилди. Статистик таҳлил SPSS Statistics v.23 дастури ёрдамида амалга оширилди (IBM Corporation).

Диссертациянинг «**Экстракорпорал уруғлантиришнинг муваффақиятсиз натижалари бўлган аёлларнинг шахсий тадқиқотлари натижалари**» деб номланган учинчи бобида таққослаш гуруҳлари беморларининг умумий хусусиятлари тавсифланган.

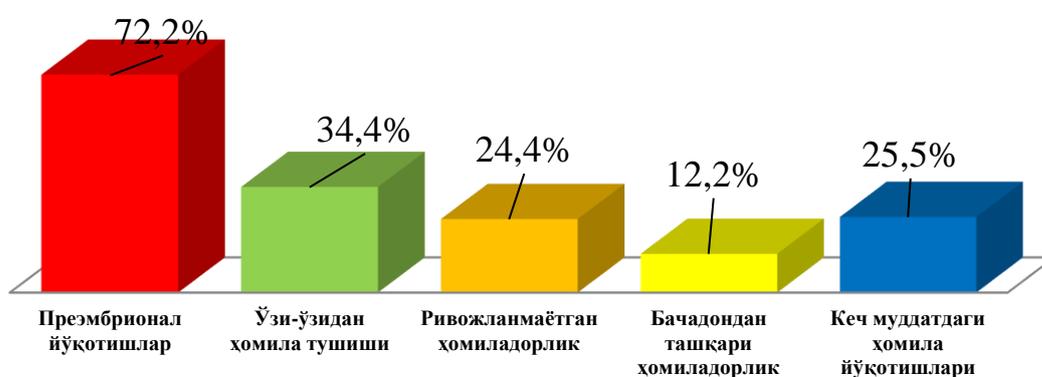
Бепуштлиқ давомийлиги 3-йилдан 17-йилгача эди (химоясиз мунтазам жинсий ҳаёт шароитида). Текширув вақтида беморларнинг ёши 21-40 ёш оралиғида бўлиб, ўртача $32,77 \pm 3,07$ ёшни ташкил этди. Уларнинг аксариятида (58%) 31-36 ёш оралиғига тўғри келди.

Текширилган аёлларнинг барчаси турмуш қурган. Бундан ташқари, никоҳ 112 (98%) нафарда қариндош бўлмаган ва 3 (2%) нафарда қариндошлар орасида бўлган.

Асосий гуруҳдаги 33 (36,7%) нафар аёл шаҳарда, 57 (63,3%) нафари эса қишлоқ жойларда истиқомат қилган. Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, асосий гуруҳ иштирокчилари орасида қишлоқ аҳолиси кўпроқ. Назорат гуруҳида эса 14 (44%) нафар аёл шаҳарда, 11 (56%) нафари эса қишлоқда яшаган. Назорат гуруҳида ҳам қишлоқ аҳолиси устунлик қилади. Асосий гуруҳда 64 (71,1%) нафар аёл олий маълумотли, 26 (28,9%) нафар аёл эса ўрта маълумотли бўлган. Назорат гуруҳида 9 (36%) нафар аёл олий маълумотга эга бўлса, 16 (64%) нафар аёл ўрта маълумотга эга эди.

Асосий гуруҳда хизматчиларнинг улуши (32,2%) назорат гуруҳига (24%) нисбатан юқори. Назорат гуруҳида (52%) асосий гуруҳга (32,2%) нисбатан уй бекалари сезиларли даражада кўп. Асосий гуруҳдаги ишчиларнинг улуши (31,1%) назорат гуруҳига (16%) нисбатан анча юқори. Иккала гуруҳда ҳам таълим олувчилар кичикроқ қисми ташкил этади, аммо уларнинг назорат гуруҳидаги улуши (8%) асосий гуруҳга (4,44%) нисбатан юқори.

Бепуштлиқ билан оғриган беморларда олдинги ҳомиладорлик натижалари таҳлил қилинди. Репродуктив йўқотишлар таркибида (1-расм) ЭКУ муваффақиятсиз ўтказилган тадқиқот гуруҳидаги беморларда преэмбрионал йўқотишлар устунлик қилиб, 72,2% ҳолатларни ташкил этди. Бу ҳомиладорлик энг эрта босқичларда тўхтатилган ҳолатларнинг кўплигини кўрсатади. Шунингдек, 34,4% беморларда ўз-ўзидан ҳомила тушиши ҳолатлари қайд этилган. ҲКО 24,4% ҳолларда кузатилган.



1 расм. Асосий гуруҳ беморларида репродуктив йўқотишларнинг кўрсаткичлари

1-жадвал маълумотларидан кўришиб турибдики, ўрганилаётган аёллар орасида бепуштлиқ давомийлиги қуйидагича тақсимланди: 52 (57,8%) нафар аёлда бепуштлиқ 5-йилгача давом этди. Қолган 38 (42,2%) нафар аёлда бепуштлиқ 5-йилдан ортиқ давом этган. Бунда, бирламчи бепуштлиқ 41 нафар (45,6%) аёлда, иккиламчи бепуштлиқ эса 49 нафар (54,4%) аёлда кузатилди.

1-жадвал
Асосий гуруҳ беморларининг бепуштлиқ давомийлигига қараб тақсимланиши

Параметрлари		Асосий гуруҳ (n=90)	
		Абс.	%
Бепуштлиқ давомийлик даври	5 йилгача	52	57,8
	5 йилдан ортиқ	38	42,2
Бепуштлиқ тури	Бирламчи	41	45,6
	Иккиламчи	49	54,4

Бепуштлиқ этиологияси учта асосий тоифа билан ифодаланди: ановуляция, най омили ва идиопатик бепуштлиқ, уларнинг натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Бепуштлик омилларига қараб беморларнинг тақсимланиши (n=115)

Бепуштлик этиологияси	Асосий гуруҳ (n=90)	
	Абс.	%
Ановуляция	31	34,4%
Най омили	39	43,3%
Идиопатик бепуштлик	20	22,2%

Асосий гуруҳдаги 90 нафар бемордан энг кўп учрайдиган бепуштлик сабаби найсимон омил бўлиб, у 39 (43,3%) нафар аёлда кузатилган. Ановуляция 31 (34,4%) нафар аёлда, идиопатик бепуштлик эса 20 (22,2%) нафар беморда ташхисланди. Беморларнинг асосий гуруҳида бепуштлик сабабларини таҳлил қилиш диагностика ҳамда даволашга комплекс ва кўп тармоқли ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди.

Бундан ташқари, экстрагенитал патологияни ўрганишга алоҳида эътибор қаратилди, чунки бундай касалликлар аёлларнинг репродуктив саломатлигига сезиларли таъсир кўрсатиши, фертилик ва ҳомиладорликнинг умумий натижаларига турли хил таъсир кўрсатиши мумкин.

Асосий гуруҳда 35 нафар аёлда (38,9%) юқумли ва паразитар касалликлар аниқланган. Семизлик ва қалқонсимон без касалликлари каби эндокрин бузилишлар 29 нафар (32,2%) беморда аниқланди, бу эса метаболизм ва гормонал мувозанатга сезиларли таъсир кўрсатади. Қон ва қон яратиш тизими касалликлари, шу жумладан анемия ва коагулопатия 18 нафар (20%) аёлда аниқланган. Аллергик касалликлар 8 нафар (8,89%) беморда кузатилди. Аутоиммун касалликлар 2 нафар (2,22%) аёлда аниқланди.

3- жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики, гинекологик касалликлар орасида энг кўп сурункали салпингоофорит аниқланди. Тубэктомия 14 нафар (15,6%) беморда ўтказилди. Бачадон миомаси 10 нафар (11,1%) беморда аниқланган. Аденомиоз ва тухумдонлар поликистоз синдроми (ТПКС) 8 нафар (8,89%) беморда, анамнезида миомектомия 7 нафар (7,78%) беморда аниқланган. Анамнезида муваффақиятсиз ЭКУ уринишлари бўлган беморлар учун ЁРТ муолажасига тайёргарликнинг зарурий босқичи гемостазиологик текширувни ўтказиш ҳисобланади. ЭКУ муолажасини муваффақиятли яқунлаш эҳтимолини ошириш учун жуда муҳим бўлган гемостаз тизимининг функционал ҳолати батафсил таҳлил қилинди. Гемостазиологик текширувни ўтказиш қуйидаги сабабларга кўра зарур эди:

3-жадвал

Гинекологик касалланиш тузилмаси

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=90)	
	Абс.	%
Сурункали салпингоофорит	30	33,3
Аденомиоз	8	8,89

Бачадон миомаси	10	11,1
Тухумдонлар поликистозси синдроми	8	8,89
Анамнезда миомэктомия	7	7,78
Анамнезда тубэктомия	14	15,6

Ҳомиладорликнинг физиологик кечиши қон кетиш ва тромбозлар пайдо бўлиш хавфининг ошиши билан бирга кечади, бу фибринолитик фаолликнинг бузилиши ва гиперкоагуляция, эндотелиал дисфункция ҳамда қон реологиясининг ўзгариши билан боғлиқ. Тромбофилия билан биргаликда бу кўпинча ЭКУ дан кейин ҲҚО ривожланиш хавфини ва бошқа акушерлик асоратларини келтириб чиқаради (4 жадвал).

4-жадвал.

Текширилаётган гуруҳларда ивиш тизими кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи (M±m)

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=90)	Назорат гуруҳи (n=25)	P
Протромбин вақти (сек)	9,57±0,18	11,57±0,16	P≤0,01
ХНК	0,82±0,03	1,14±0,05	P≤0,01
АҚТВ (сек)	24,43±0,17	29,23±0,49	P≤0,01
Тромбин вақти (сек)	11,6±0,16	13,8±0,29	P≤0,01
Фибриноген (гр/л)	5,98±0,07	3,10±0,13	P≤0,001
Д-димер (нг/мл)	893,2±16,7	539,5±24,7	P≤0,001

5-жадвал маълумотларига кўра, асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда гемостаз тизимида сезиларли ўзгаришлар аниқланди. Назорат гуруҳида протромбин вақтининг ўртача қиймати 11,57±0,16 сонияни ташкил этди, бу меъерий кўрсаткич бўлиб, физиологик меъерларга мос келади. Асосий гуруҳда 70 нафар беморда (77,8%) протромбин вақти 11 сониягача бўлган, бу қон ивиш жараёнининг тезроқ кечишини кўрсатади. Назорат гуруҳида шунга ўхшаш кўрсаткич фақат 2 нафар беморда (8%) кузатилди, бу сезиларли даражада камроқ. Протромбин вақти 11 сония ва ундан ортиқ вақт асосий гуруҳдаги 20 нафар беморда (22,2%) ва назорат гуруҳидаги 23 нафар беморда (92%) қайд этилган ($\chi^2=40,7$; $P\leq 0,001$; $OR=40,3$ 95%; $RR=9,72$; $CI(OR\ 8,73-185,51; RR\ 2,56-36,9)$).

ХНК кўрсаткичлари ҳам асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатди. Асосий гуруҳда ўртача ХНК кўрсаткичи сезиларли даражада паст бўлиб, 0,82±0,03 ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига нисбатан 1,4 баравар кам ($P\leq 0,01$). Ушбу статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ асосий гуруҳдаги беморларда гиперкоагулясион ҳолатни кўрсатади. Асосий гуруҳда 33 нафар беморда (36,7%) ХНК 1,2 гача бўлди, бу қоннинг антикоагулянт тизими фаоллигининг пасайганлигидан далолат беради.

Назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар қуйидагича тақсимланди: 8 нафар беморда (32%) ХНК 1,2 гача, 17 нафар беморда (68%) ХНК 1,2 ва ундан ортиқни ташкил этди ($\chi^2=0,19$; $P>0,05$).

Гемостаз тизимидаги аниқланган ўзгаришлар асосий гуруҳ беморларида гиперкоагуляцион ҳолатни кўрсатади. Бу ЭКУ муолажаларини ўтказишда алоҳида эътибор ва назоратни талаб қилади, чунки тромб ҳосил бўлишига юқори мойиллик даволашни сезиларли даражада мураккаблаштириши ва унинг самарадорлигини пасайтириши мумкин.

Демак, ЁРТ доирасида овуляция стимуляциясини олган аёлларда коагуляцион каскаднинг сезиларли фаоллашуви содир бўлади ва фибринолиз тизими қийинчилик ҳис қилади. Тухумдонлар гиперстимуляцияси синдроми (ТГС) симптомлари ушбу коагуляцион ўзгаришларни кучайтиради. Овуляция стимуляциясида, айниқса ЁРТ доирасида, гормонлар даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилади, бу коагуляцион каскаднинг фаоллашишига олиб келиши мумкин. Бу фибриноген ва Д-димер даражасининг ошишига, АҚТВ ва гиперкоагуляцион ҳолатни кўрсатувчи бошқа кўрсаткичларнинг пасайишига олиб келади. Бундай ҳолат тромб ҳосил бўлишида юқори мойиллик билан тавсифланади, бу эса беморлар саломатлиги учун жиддий хавф туғдириши мумкин.

5-жадвал.

Қон ивиш тизими кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи

Кўрсаткичлар		Асосий гуруҳ (n=90)		Назорат гуруҳи (n=25)		Статистик фарк
		Абс	%	Абс.	%	
Протромб ин вақти (сек)	11 гача	70	77,8	2	8	$\chi^2=40,7$; $P\leq 0,001$; OR= 40,3 95%; RR= 9,72; CI (OR 8,73- 185,51; RR 2,56-36,9)
	11 дан баланд	20	22,2	23	92	
ХНК	1,2 гача	33	36,7	8	32	$\chi^2=0,19$; $P>0,05$;
	1,2 баланд	57	63,3	17	68	
АҚТВ (сек)	25,4 гача	49	54,4	8	32	$\chi^2=3,94$; $P\leq 0,05$; OR= 2,54 95%; RR= 1,7; CI (OR 0,99-6,48; RR 0,93-3,11)
	25,4 дан баланд	41	45,6	17	68	
Тромбин вақти (сек)	11 гача	70	77,8	20	80	$\chi^2=0,06$; $P>0,05$;
	11 дан баланд	20	22,2	5	20	
Фибриног ен (гр/л)	4 гача	4	4,44	23	92	$\chi^2=83,5$; $P\leq 0,001$; OR= 0,004 95%; RR= 0,05; CI (OR 0,001- 0,02; RR 0,02-0,13)
	4 дан баланд	86	95,6	2	8	
Д-димер (нг/мл)	500 гача	38	42,2	19	76	$\chi^2=8,93$; $P\leq 0,01$; OR= 0,23 95%; RR= 0,56; CI (OR 0,08-0,63; RR 0,4-0,77)
	500 дан баланд	52	57,8	6	24	

Беморларни муолажа ҳақида хабардор қилинган ҳолда розилиги асосида F3 гени генотиплари полиморфизмининг аллел вариантлари ва ассоциациясини аниқлаш мақсадида молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказилди. Ушбу тадқиқотлар ПЗР усули билан ўтказилди, бу эса беморларда гемостаз тизимига ва қон ивишига таъсир қилиши мумкин бўлган генетик хусусиятларни батафсил ўрганишга имкон берди.

6-Жадвалдан кўриниб турибдики, асосий гуруҳ аёллари танланмасида F3 генининг G/T полиморфизми аллелларининг тарқалиш частотасининг G функционал аллели 72,8% ҳолларда (180 та аллелдан 131 таси) аниқланган, назорат гуруҳида эса унинг частотаси сезиларли даражада юқори бўлиб, 94,7% (96 та аллелдан 91 таси) ни ташкил этди. Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, G аллели оғир репродуктив анамнезга эга ва ЭКУ га тайёргарликдан ўтаётган асосий гуруҳ аёлларида камроқ учрайди.

6- жадвал

F3 генининг аллел вариантлари ва полиморфизмининг тарқалиш частотаси (G/T)

№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тарқалиш частотаси					
		G		T		G/G		G/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ n=90	131	72,78	49	27,22	48	53,33	35	38,89	7	7,78
2	1 гуруҳ (n = 46)	68	73,91	24	26,09	25	54,35	18	39,13	3	6,52
3	2 гуруҳ (n = 44)	63	71,59	25	28,41	23	52,27	17	38,64	4	9,09
4	Назорат гуруҳи n=48	91	94,79	5	5,21	43	89,58	5	10,42	0	0

Шу билан бирга, мутант T аллели асосий гуруҳда 27,2% ҳолларда (180 та аллелдан 49 тасида) аниқланган бўлса, назорат гуруҳида бу аллелнинг частотаси сезиларли даражада паст бўлиб, 5,21% ни ташкил этди (96 та аллелдан 5 тасида). Статистик таҳлил асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида аллелларнинг тақсимланишида сезиларли фарқни кўрсатди ($\chi^2 = 2,15$; $P > 0,05$).

Асосий гуруҳда G/G генотиби 48 та ҳолатда топилган, бу намунанинг муҳим қисмини ташкил қилади. Назорат гуруҳида G/G генотиби 43 та ҳолатда қайд этилган. Статистик таҳлил гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқни кўрсатди: $\chi^2 = 6,76$; $P \leq 0,01$, бу генотипнинг асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида пайдо бўлиш частотасидаги сезиларли фарқни кўрсатади. Оддс нисбати (OR) = 0,28 (95% CI: 0,1-0,76) назорат гуруҳида G/G генотипига эга бўлиш эҳтимоли сезиларли даражада паст эканлигини кўрсатади. Нисбий хавф (RR) = 0,61 (95% CI: 0,45-0,84) назорат гуруҳидаги G/G генотипининг паст эҳтимолини тасдиқлайди, бу эса ЭКУнинг салбий натижаларига нисбатан пастроқ мойиллик билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Асосий гуруҳда G/T генотиби 35 та ҳолатда топилган, бу ҳам репродуктив йукотиш кузатилган аёллар орасида ушбу генотипнинг сезиларли даражада тарқалишини кўрсатади. Назорат гуруҳида G/T генотиби 5 та ҳолатда қайд этилган. Бироқ, бу генотип учун статистик фарқ муҳим аҳамиятга эга булмади: $\chi^2 = 12,3$; $P > 0,01$.

Асосий гуруҳда Т/Т генотиби 7 та ҳолатда топилган, бу эса мувоффақиятсиз ЭКУ уринишлари булган аёллар орасида ушбу генотип мавжудлигини кўрсатади. Назорат гуруҳида Т/Т генотиби топилмади. Шунга қарамай, Т/Т генотиби учун статистик фарқ ҳам аҳамиятли чиқмади: $\chi^2 = 0,2$; $P > 0,70$.

7-жадвалдан куришиб турибтики, Ахборотлаштирилган розилик бўйича, F7 генининг G/A генотиплари полиморфизмини молекуляр-генетик ўрганиш реал вақт режимида ПЗР усули билан амалга оширилди. Ушбу усул генетик вариацияларни аниқлашда юқори аниқлик ва сезгирлиги туфайли танланган.

7- жадвал.

F7 гени аллел вариантлари ва полиморфизмининг тарқалиш частотаси (G/A)

№	Гуруҳлар	Аллелар частотаси				Генотипларнинг тарқалиш частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ (n = 90)	138	76,67	42	23,33	55	61,11	28	31,11	7	7,78
2	1 гуруҳ (n = 46)	70	76,09	22	23,91	26	56,52	18	39,13	2	4,35
3	2 гуруҳ (n = 44)	68	77,27	20	22,73	29	65,91	10	22,73	5	11,36
4	Назорат гуруҳи (n = 48)	91	94,79	5	5,21	43	89,58	5	10,42	0	0

Асосий гуруҳда F7 гени полиморфизмининг G аллели 76,6% ҳолатда (138/180 аллел) учраган бўлса, A аллели кўпроқ тарқалган бўлиб, 23,3% ҳолатда (42/180 аллел) учраган. Бу асосий гуруҳдаги аёллар популяциясида A аллелининг устунлигидан далолат бериб, репродуктив натижаларга таъсир қилувчи маълум генетик хусусиятлар билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Назорат гуруҳида аллелларнинг тарқалиш манзараси бошқача эди: G аллели аксарият ҳолларда – 94,7% (91/96 аллел), мутант A аллели эса фақат 5,2% ҳолларда (5/96 аллел) аниқланган. Асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги бу сезиларли фарқ статистик таҳлил билан тасдиқланган, бу эса фарқларнинг юқори аҳамиятини кўрсатди ($\chi^2 = 39,8$; $P \leq 0,001$). Имкониятлар нисбати (OR) 0,06 (95% CI: 0,02-0,18) ни ташкил этди, бу назорат гуруҳида A аллелининг мавжудлигининг жуда паст эҳтимоллигини кўрсатади. Нисбий хавф (RR) 0,45 (95% CI: 0,37-0,55) га тенг бўлиб, бу ҳам назорат гуруҳида A аллели мавжудлигининг паст хавфини тасдиқлайди.

Асосий гуруҳдаги G/G функционал генотипларининг ҳомозигот варианты 61,1% ҳолларда (55/90 бемор) аниқланган. Назорат гуруҳида ушбу генотипнинг частотаси сезиларли даражада юқори бўлиб, 89,5% ҳолларда (43/48 бемор) содир бўлган. Статистик таҳлил ушбу фарқнинг аҳамиятини тасдиқлади ($\chi^2 = 50,2$; $P \leq 0,001$), бу назорат гуруҳида G/G генотипининг сезиларли устунлигини кўрсатади. Имкониятлар нисбати (OR) 0,03 (95% CI: 0,008-0,09) ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига нисбатан тадқиқот гуруҳида G/G генотипига эга бўлиш эҳтимоли жуда паст эканлигини кўрсатади. Нисбий хавф (RR) 0,15 ни ташкил қилади (95% CI: 0,08-0,26), бу асосий гуруҳда ушбу генотипга эга бўлиш хавфи сезиларли даражада камайганлигини тасдиқлайди.

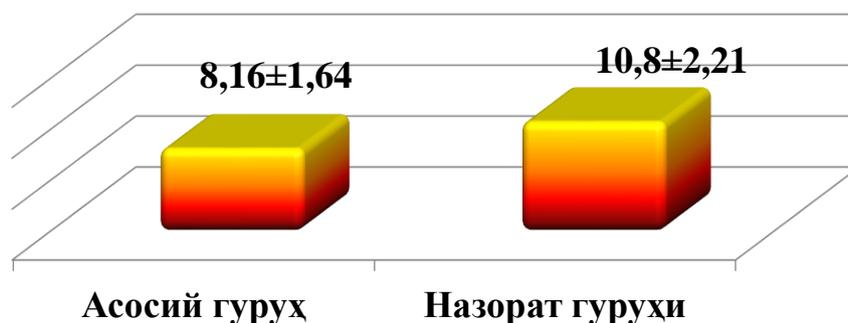
Асосий гуруҳда F7 генининг гетерозиготали G/A варианты 31,1% ҳолларда (28/90 бемор) аниқланган, назорат гуруҳида эса бу генотип анча кам – 10,4% ҳолларда (5/48) аниқланган беморлар). Статистик таҳлил жуда муҳим фарқни кўрсатди ($\chi^2 = 7,4$; $P \leq 0,01$). Имкониятлар нисбати (OR) 3,9 (95% CI: 1,46 – 10,35) бўлиб, тадқиқот гуруҳида G/A генотипига эга бўлиш эҳтимоли сезиларли даражада ошганини кўрсатади. Нисбий хавф (RR) 3,68 (95% CI: 1,47-9,19) ни ташкил қилади, бу ҳам асосий гуруҳдаги беморларда ушбу генотипга эга бўлиш хавфининг ошишини тасдиқлайди.

Мутантли гомозиготли вариант A/A асосий гуруҳдаги 7 нафар беморда аниқланган, бу 15,7% ни ташкил этди. Назорат гуруҳида бу генотип умуман аниқланмади. Статистик таҳлил ушбу фарқнинг аҳамиятлигини кўрсатди ($\chi^2 = 1,5$; $P \leq 0,30$), бу назорат гуруҳида A/A генотипининг йўқлигини ва унинг асосий гуруҳда муҳим мавжудлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, биз томонимиздан олинган F3 ва F7 генлари полиморфизмини таҳлил қилиш натижалари тромбофилиянинг мултиген шакллари мавжуд бўлган аёлларда тромбофилиянинг юқори хавфи, йўлдош қон айланишининг бузилиши, қон кетишининг ривожланиши ва ЭКУ нинг салбий оқибатлари шаклланишининг генетик асослари тўғрисида хулосалар қилиш имконини беради. Олинган маълумотлар тромбофилия ривожланишининг хавфини башоратлашда, тромбофилиянинг мултиген шакллари мавжуд аёлларда ЭКУда акушерлик асоратларининг бирламчи ва иккиламчи профилактикасида қўлланилиши мумкин.

Диссертациянинг “Репродуктив тизим аъзоларини ултратовуш ва доплероетрик текшириш” деб номланган тўртинчи бобида барча беморларда эндометрий қалинлигини гравидар олди тайёргарлигида ултратовуш ва доплероетрик текширишлар ўтказилди. “Имплантация дарчаси” даврида эндометрийнинг оптимал тузилиши ва қалинлиги ЁРТ дастурларида ҳомиладорликнинг муваффақиятли бошланиши учун асосий омиллар ҳисобланади.

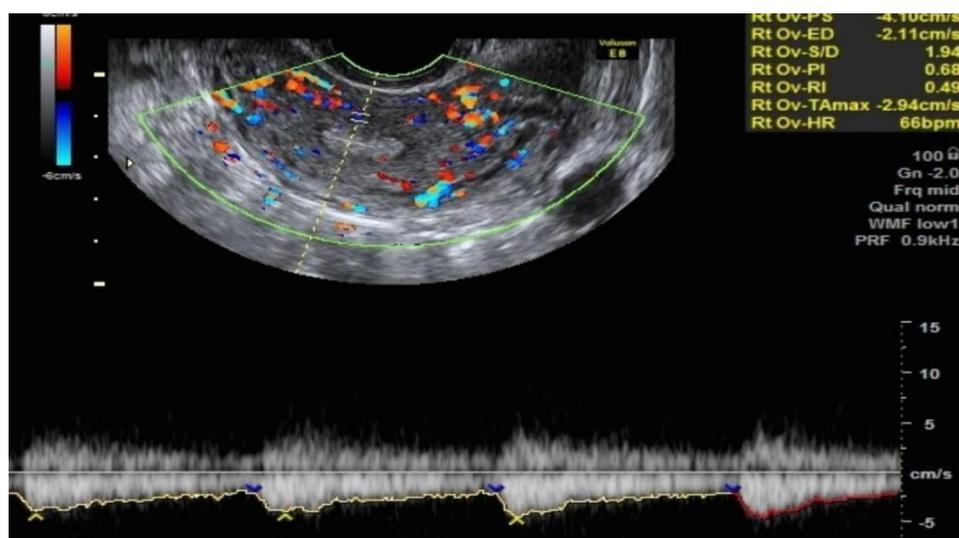
3-расмда назорат гуруҳидаги аёлларда ултратовуш ва доплероетрик кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, уларда асосий гуруҳга ($8,16 \pm 1,64$ мм) нисбатан йирикроқ эндометрий ($10,8 \pm 2,21$ мм) бўлган.



3-расм. УТТ да эндометрий қалинлиги, мм

4-расмда барча текширилганларда бачадон ва радиал артериялар визуализация қилинди. Бироқ, субендометриал ва эндометриал қатламларда қон оқимини акс эттирувчи базал ва спирал артериялар бепуштликнинг най-перитонеал омили, эндокрин бузилишлар ва ирсий тромбофилия устунлик

қилган асосий гуруҳ беморларида сезиларли даражада камрок қайд этилган.



4 расм. Бачадон артериялари ва унинг тармоқларида қон оқимининг доплерометрияси

Асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда бачадон, радиал, базал ва спирал артерияларда ўлчанган резистентлик индекси (РИ) ва пулсация индекси (ПИ) каби қон оқими параметрлари тўғрисидаги маълумотлар 8-жадвалда келтирилган.

8- жадвал.

Текширилаётган аёлларда бачадон артериялари ва унинг тармоқларида қон оқими параметрлари

Бачадон артериялари ва тармоқларининг параметрлари		Бачадон артериялари	Радиал артериялар	Базал артериялар
РИ	Асосий гуруҳ	0,88±0,02	0,73±0,07	0,59±0,04
	Назорат гуруҳи	0,84±0,02	0,72±0,05	0,52±0,06
ПИ	Асосий гуруҳ	2,47±0,34	1,53±0,60	1,17±0,35
	Назорат гуруҳи	2,45±0,37	1,49±0,42	1,10±0,42

Асосий гуруҳ беморларида назорат гуруҳига (0,84±0,02) нисбатан бироз юқори резистентлик индекси (0,88±0,02) кузатилди. Бу асосий гуруҳдаги бачадон артерияларида қон томир қаршилигининг бироз ошганлигидан далолат бериши мумкин. Радиал артерияларда резистентлик индексининг қийматлари иккала гуруҳда деярли бир хил бўлиб, бу ушбу артерияларда қон томир қаршилигининг ўхшаш ҳолатини кўрсатади. Асосий гуруҳда резистентлик индексининг сезиларли даражада ошиши (0,59±0,04) базал артерияларда қон томир қаршилигининг ошганлигини кўрсатади. Бу яллиғланиш жараёнлари ёки томирларнинг структуравий ўзгаришлари каби патологик ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Резистентлик индекси ҳам асосий гуруҳда юқори (0,60±0,17), бу базал артерияларда қон томир қаршилигининг ошганлигидан далолат беради. Бу микроциркуляциянинг бузилиши ва эндометрийнинг қон билан таъминланишининг ёмонлашишини

акс эттириши мумкин.

Тадқиқот давомида комплекс математик ва биостатистик таҳлил ўтказилди.

9-жадвалда келтирилган якуний шкала ЭКУ дан кейинги салбий оқибатлар хавфининг балли шкаласи ҳисобланади. Ундан фойдаланиш учун тақдим этилган 7 та белгининг ҳар бирини баҳолаш, ундан кейин олинган маълумотларни умумлаштириш, сўнгра олинган натижага қараб аёлда ЭКУ дан кейинги салбий оқибатлар хавфини аниқлаш керак.

**ЭКУ дан кейин салбий оқибатлар ривожланиш хавфини башоратловчи
шкала**

Кўрсаткичлар	Тавсифи	Балл
Анамнездаги хомиладорлик	Усмай колган хом	2 балл
	патологиясиз	0 балл
Хомила тушиши	эрта	1 балл
	кузатилмади	0 балл
АҚТВ	25,4 сек гача	1 балл
	25,4 сек кўпроқ	0 балл
МНО	0.8 сек гча	5 балл
	0.8-1.2 сек	0 балл
Фибриноген	4 гр/л ва кўпроқ	5 балл
	4гр/л дан паст	0 балл
Базал артерияларда РИ,ПИ бузилиши	Мавжуд	3 балл
	мавжуд эмас	0 балл
Бачадон артерияларида РИ,ПИ бузилиши	мавжуд	3 балл
	Мавжуд эмас	0 балл
F3 генида Т алель	мавжуд	3 балл
	Мавжуд эмас	0 балл
F 7 генида А алель	Мавжуд	4 балл
	Мавжуд эмас	0 балл

Ушбу восита турли гематологик ва генетик кўрсаткичларга асосланиб, ЭКУ дан кейин салбий оқибатлар ривожланиш хавфини баҳолашга ёрдам беради. Ҳар бир параметрга унинг қиймати ёки мавжудлигига қараб маълум миқдордаги баллар берилади, бу бемор учун умумий хавфни жамлаш имконини беради.

ЭКУ дан кейин салбий оқибатлар ривожланиш хавфи шкаласининг талқини:

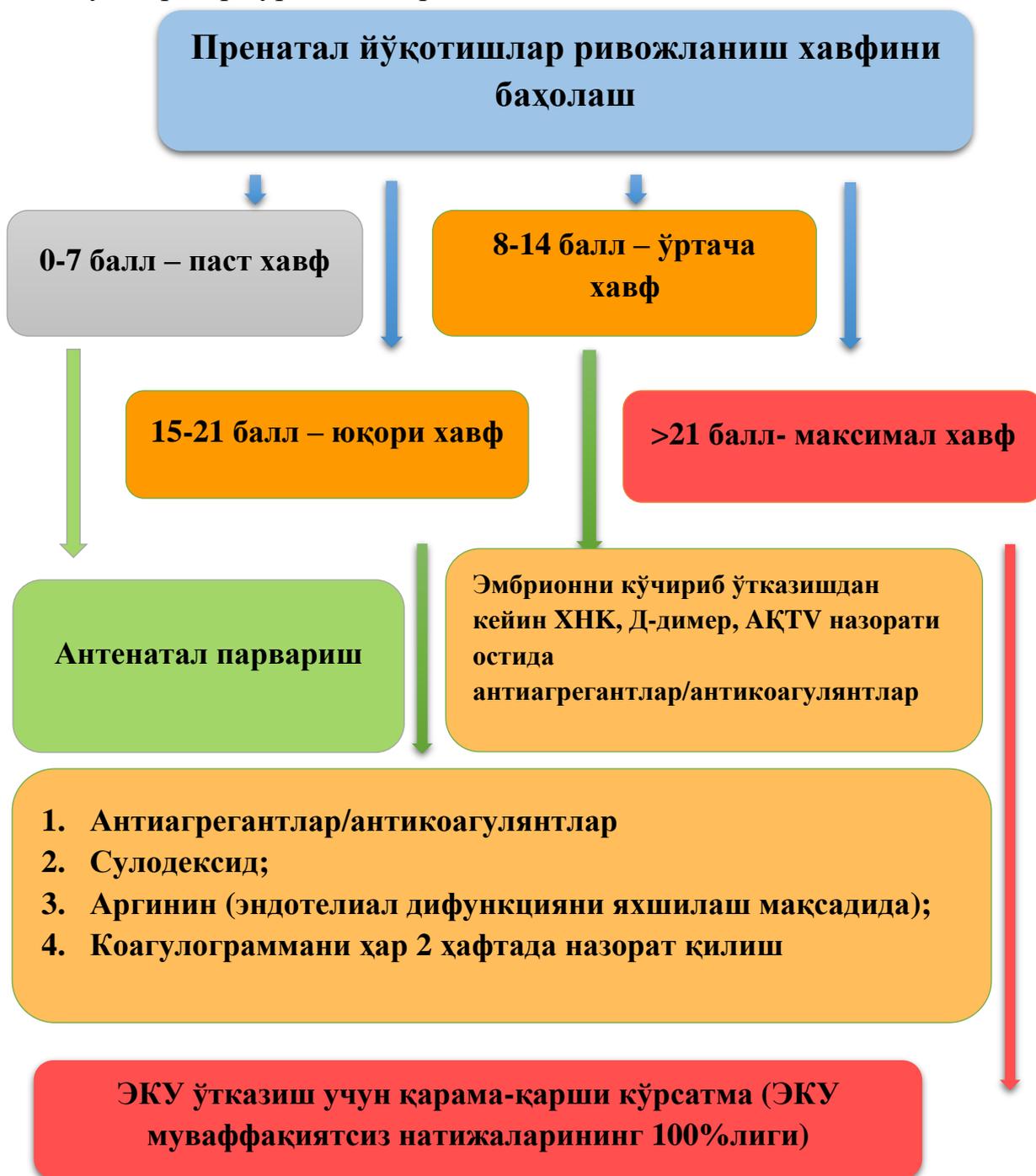
0-7 балл – Паст хавф: 0 дан 7 баллгача, асоратлар хавфи минимал ва қоида тариқасида, қўшимча профилактика чораларини кўришга зарурат йўқ. Ушбу беморларга ЭКУ амалиёти учун кўзда тутилган стандарт кузатув ва даволаш протоколи тавсия этилади.

8-14 балл – Ўртача хавф: 8 дан 14 баллгача, янада синчковлик билан кузатиш ва эҳтимол, асоратлар хавфини камайтиришга қаратилган баъзи профилактика чораларини кўриш тавсия этилади. Бунга қўшимча лаборатория синовлари, шифокорга тез-тез ташриф буюриш ва эҳтимол терапияни ўзгартириш киради.

15-21 балл – 15 дан 21 баллгача Юқори хавф, ихтисослаштирилган профилактик чора-тадбирларни ўтказиш зарур. Бу асоратлар хавфини камайтириш учун қўшимча дори-дармонлар ёки муолажалардан фойдаланишни ва беморнинг саломатлигини тез-тез ва батафсил текширишни ўз ичига олиши мумкин.

>21 балл – Максимал хавф: 21 баллдан юқори балл тўплаган беморлар ЭКУ дан кейин салбий оқибатлар ривожланишининг максимал хавфи бўлган

гуруҳда жойлашган. Ушбу гуруҳ учун профилактика ва даволашга комплекс ва агрессив ёндашув талаб этилади. Ушбу беморлар доимий кузатувга, индивидуал терапевтик стратегияларга ва эҳтимол, янада батафсил кузатув ҳамда назорат учун касалхонага ётқизишга муҳтож. Хавфни минималлаштириш ва ЭКУ тартибининг хавфсизлигини таъминлаш учун барча мавжуд чоралар кўрилиши керак.



5 расм. ЭКУ дан кейин салбий оқибатларга эга бўлган аёлларни олиб бориш алгоритми

Бундан ташқари, ЭКУ дан кейин салбий оқибатларга эга бўлган аёлларни олиб бориш алгоритми 5-расмда келтирилган. Ушбу алгоритм салбий оқибатларга эга бўлган аёлларни олиб боришда комплекс ва

индивидуал ёндашувни таъминлаб, хавфларни минималлаштиришга ва кейинги ЭКУ уринишларининг натижаларини яхшилашга қаратилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Репродуктив йўқотишлари бўлган аёлларда экстракорпорал уруғлантиришнинг муваффақиятсиз уринишларининг асосий сабаблари: эндометрий дисфункцияси ва эндокрин патологиялар 29 (32,2%) , гемостаз тизимидаги бузилишлар 56 (65%) нафар ҳолатда ва ҳар бешта та жуфтликдан бирида идиопатик сабаблар 35 (22,2%) аниқланиб, булар ўз навбатида эмбрионни имплантацияси ва ҳомиладорликни сақлаш учун ноқулай шароит яратади.

2. ЭКУ биринчи уринишида 26 (28,9%) аёлларда муваффақиятсиз натижанинг келиб чиқиш сабаблари ўрганилганда, 40% ҳолатда имплантация билан боғлиқ бузилишлар ва 60% ҳолатда эмбриохориал етишмовчилик устунлик қилиши аниқланди. Иккинчи уринишда 41 (45,6%) ҳолатда ва 3 чи уринишда 19 (21,1%) ҳолатда ҳам ЭКУ муваффақиятсизлигининг асосий сабаби гемостаз тизимининг бузилиши бўлиб, ривожланмаган ҳомиладорлик билан намоён бўлиб, салбий омиллар орасида эндотелиал дисфункция ва идиопатик сабаблар устунлик қилди.

3. ЭКУни муваффақиятсиз ўтказган беморларда кўпинча гиперкоагуляцион ҳолатлар кузатилган, жумладан протромбин вақтининг $9,57 \pm 0,18$ сониягача, ХНБ – $0,82 \pm 0,03$, АҚТВ – $24,43 \pm 0,17$ сониягача пасайиши ва бачадон артерияларида қон оқимининг юқори қаршилиги кузатилиб, бу резистентлик ва пулсацион индекснинг, радиал артерияларда қон оқимининг ошиши ҳамда базал артерияларда пасайиши, имплантация жараёнининг бузилишига сабаб бўлди.

4. F3 генида T аллелининг мавжудлиги – 32,8% (59/180) ҳолатда ва F7 генидаги A аллели – 58,3% (105/180) ҳолатда тромбофилия ривожланиш хавфининг ортиши билан боғлиқ. F3 (G/T) ва F7 (G/A) полиморфизмлари тромбофилияли аёлларда ривожланмаётган ҳомиладорлик хавфининг муҳим прогностик мезонлари ҳисобланди. Бу ўз навбатида эмбрионни имплантация жараёнини қийинлаштириши ва ЭКУ натижаларининг муваффақиятсизлик эҳтимолини ошириши мумкин.

5. ЭКУ дан кейин салбий оқибатлар ривожланиш хавфини башоратловчи шкала асосида прегестацион тайёргарлик алгоритми ишлаб чиқилди, унинг қўлланилиши коагуляцион кўрсаткичларга ижобий таъсир кўрсатиб, репродуктив йўқотиш частотасини 31,8% гача камайтириш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ХАФИЗОВА ДИЛНОЗА БАХОДУРОВА

**ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА И ПРОФИЛАКТИКА
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НАЛИЧИЕМ МУЛЬТИГЕННЫХ
ТРОМБОФИЛИИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Бухара – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан В2022.2.PhD/Tib2614.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научные руководитель

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Туксанова Дилбар Исмаатовна - доктор
медицинских наук, профессор

Рузиева Нодира Хакимовна – доктор
медицинских наук, доцент

Ведущее учреждение

Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Гиждувоний, дом 23.Тел/факс: +99865 223-00-50, E-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №_____). (Адрес: 200118, г. Бухара, ул.Гиждувоний, дом 23. Тел/факс: +99865223-00-50

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года
(реестр протокола рассылки №_____ от «_____» _____ 2024 года).

Д.Т. Ходжиева
Председатель Научного совета
по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Н.Ш. Ахмедова
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, доцент

К.Ж.Болтаев
Заместитель председателя Научного
семинара при Научном совете по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации. Бесплодие остается глобальной проблемой здравоохранения, затрагивая миллионы женщин по всему миру. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения «...50-80 млн. женщин в мире и 11,3% семьи сталкиваются с бесплодием в течение своей жизни, причем только 35% из них обращаются за медицинской помощью»¹. Частота наступления беременности после проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения, по данным разных ЭКО центров достигает 40%. Однако, «...частота самопроизвольного прерывания беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов, по данным различных авторов, варьирует от 18,5 до 32%»².

Во всем мире причины неудач экстракорпорального оплодотворения продолжает изучаться и тромбофилия занимает одно из важных мест среди них. Для тромбофилии известны различные генетические мутации и полиморфизмы, которые могут привести к потере плода на разных сроках беременности. Врожденная или генетическая тромбофилия может изменить активность системы гемостаза. Нарушение баланса свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем может привести к нарушению имплантации эмбриона в эндометрий. В результате это может привести к неблагоприятным результатам программ искусственного оплодотворения.

В нашей стране осуществляются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы и приведение системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, в том числе на обеспечение охраны здоровья матери и ребенка, раннюю диагностику и снижение осложнений, в частности от экстракорпорального оплодотворения женщин с бесплодием трубного генеза. В связи с этим в 56-пункте 4-раздела в 7 приоритетных направлениях, указанных в Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены задачи, в «... реализация комплексных мероприятий, направленных на охрану здоровья населения, повышение потенциала медицинских работников и реализацию программы развития системы здравоохранения на 2022-2023 годы...»³.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, изложенных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-

¹ <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>

² Valamakis G., Chrousos G., Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. Psychoneuroendocrinology. 2019; 100: 48-57. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.031](http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.031)

³ Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

2026 годы», ПП-4887 от 10 ноября 2020 года «Дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» и ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы», а также в других нормативных-правовых актах, связанных с данной сферой.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы.

В последние годы активно изучается влияние нарушений гемостаза на процессы имплантации при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). Выявлено, что тромбофилия нарушает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, трансформацию спиральных артерий и плацентацию, что приводит к гестационным осложнениям и репродуктивным потерям (Rodger M.A. et al. 2021), это включает невынашивание беременности (НБ), преэклампсию, фетоплацентарную недостаточность (ФПН), задержку внутриутробного роста плода (ЗВРП), преждевременную отслойку плаценты и антенатальную гибель плода. Особое внимание уделяется как тромботическим, так и нетромботическим эффектам тромбофилии, которые могут оставаться скрытыми и проявляться в условиях гиперкоагуляции и системного воспаления, характерных для беременности (Макацария А.Д. и соавт. 2022).

Эта проблема приобретает особую значимость из-за чрезвычайно высокой распространенности как генетических, так и приобретенных тромбофилий среди населения. По современным данным, частота этих нарушений составляет 15-20% в общей популяции. Такое широкое распространение тромбофилий обусловлено различными генетическими полиморфизмами и мутациями, которые могут приводить к серьезным осложнениям во время беременности и при использовании ВРТ (Henke P.K. et al. 2020, De Stefano V. et al. 2021). Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) за последние годы получили широкое распространение, включая Республику Узбекистан. Эти методы значительно превзошли традиционные способы лечения бесплодия, позволив многим парам, ранее считавшимся бездетными, добиться беременности. Однако применение ВРТ вызывает ряд медико-социальных, клинических, этических и экономических вопросов. В частности, лечение ВРТ в Узбекистане является дорогостоящим и не финансируется из бюджета, осуществляясь в основном в частных медицинских учреждениях.

В исследовании Ю.Г.Расуль-Заде и соавт. Шодиев Б.В. (2023) разработана оптимальная тактика предгравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению и ведения I триместра беременности, основанная на коррекции полидефицитного состояния крови, по мимо того в исследовании К.Т. Бобоева и соавт. (2020), Бахрамова Ш.У (2023) было обнаружено, что у различных женщин были тромбофилические мутации. Они исследовали роль полиморфизма тромбофилических генов в НБ при

ЭКО. По данным исследования, полиморфизм С677Т гена МТНFR был наиболее распространенным вариантом. Мутация G20210А гена протромбина, редкая для азиатской популяции, обнаружена только у двух женщин с экстракорпоральным оплодотворением, обе из которых имели гетерозиготный генотип. (Музаффарова М.Х. 2023) Эти результаты частично совпадают с данными, которые показывают, что мутации гена протромбина G20210А, лейденская мутация фактора V G1691А и полиморфизм гена МТНFR С677Т наиболее распространены в европейских и узбекских популяциях (Юлдашева С.З.2023, Пахомова Ж.Е. 2023).

Соответствие диссертационного исследования исследовательским планам вуза, в котором выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (05.2022.PhD.143) «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье жителей Бухарского региона после COVID 19 (2022-2026 гг.)».

Целью исследования: оптимизировать преконцепционную подготовку с изучением роли полиморфизма генов «тромбофилии» в возникновении неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения.

Задачи исследования:

выявить причины и исходы неблагоприятных попыток экстракорпорально оплодотворения в анамнезе у женщин с репродуктивными потерями;

предгестационно оценить систему гемостаза и доплерометрические параметры кровотока в маточных артериях и её ветвей у женщин с неблагоприятными исходами ЭКО;

определить значимость ассоциации полиморфизма генов «тромбофилиисосудистой системы» F3 (G/T) и F7 (G/A) у женщин с отягощенным анамнезом при подготовке ЭКО;

Разработать алгоритм предгестационной подготовки женщин к ЭКО для оптимизации исходов ЭКО.

Объектом исследования послужили 115 женщин с бесплодием и подготовленной к ЭКО. Исследование проводилось в 2 этапа. На 1 этапе были проконсультированы 90 пациенток с неудачными попытками ЭКО. На 2 этапе основная группа разделена на две подгруппы: I-A подгруппа 44 женщин с тромбофилией и бесплодием после неблагоприятного исходов ЭКО, которым была проведена предгравидарная подготовка, II-B подгруппа - 46 женщин без предгравидарной подготовки или проведения не в полном объёме. Контрольная группа состояли из 25 условно-здоровых женщин.

Предметом исследования явились кровь, сыворотка крови.

Методы исследования: использованы клинические, гематологические биохимические, генетические, ультразвуковые, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

оценены причины и неблагоприятных исходов ЭКО с изучением роли системы гемостаза и тканевого фактора, мутации генов F3 (G/T) и F7(G/A),

у пациенток с бесплодием в программах ВРТ;

изучена сосудистая система перед ЭКО отмечена взаимосвязь доплерометрическими параметрами кровотока между в маточных, базальных, радиальных артериях с системой гемостаза и генетическими маркерами;

Оценена эффективность антикоагулянтной терапии в комплексе адъювантной терапии, направленной на повышение результативности частоты исходов ЭКО до имплантации плодного яйца.

предложена шкала риска развития и алгоритм преконцепционной подготовки у женщин с неблагоприятными исходами после ЭКО. Показано, что включение в протоколы преконцепционной подготовки обязательного скрининга на генетические маркеры тромбофилией и последующее персонализированное лечение существенно снижает частоту репродуктивных потерь и повышает успешность ЭКО.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлены значительные различия в частотах аллелей и генотипов генов F3 (G/T) и F7 (G/A) между женщинами с неблагоприятными исходами ЭКО и контрольной группой. Мутантные аллели и генотипы, ассоциированные с повышенным риском НБ, могут быть использованы в качестве генетических маркеров для раннего выявления осложнений у женщин с высоким риском невынашивания беременности;

разработан алгоритм преконцепционной подготовки, включающий персонализированную анти тромботическую терапию и был успешно внедрен в клиническую практику и позволил нормализовать коагуляционные показатели у женщин с гиперкоагуляционными состояниями, что значительно повысило шансы на успешное ЭКО;

на основе полученных данных разработаны рекомендации по введению женщин с отягощённым репродуктивным анамнезом. Включены предложения по обязательному генетическому тестированию на полиморфизмы F3 (G/T) и F7 (G/A), проведения комплексного обследования на инфекционные заболевания и эндокринные патологии, назначения антикоагулянтов или антиагрегантов при выявлении гиперкоагуляционных состояний.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными при исследовании современными, взаимодополняющими инструментальными, клиническими, лабораторными, скрининг и статистическими методами, достаточным количеством обследованных женщин, сопоставлением полученных данных с результатами отечественных и зарубежных исследователей в этой области, а также согласованием полученных данных с ответственными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что исследование представило новый алгоритм подготовки женщин с отягощённым репродуктивным анамнезом, включающий обязательное генетическое тестирование и комплексное обследование на инфекции и эндокринные патологии, что представляет значимый вклад в область репродуктивной

медицины. Разработаны рекомендации по диагностике и лечению мультигенных тромбофилий, что обеспечивает научную основу для индивидуализированного подхода к лечению пациенток с отягощённым репродуктивным анамнезом.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработан и внедрен в клиническую практику комплексный протокол, включающий обязательное обследование на инфекционные и эндокринные патологии, а также их лечение до начала процедуры ЭКО. Это позволило значительно повысить вероятность успешной имплантации эмбриона и вынашивания беременности, так как устранение инфекций и коррекция эндокринных нарушений создают более благоприятные условия для зачатия и развития плода. На основе результатов генетического тестирования и коагуляционных показателей был разработан алгоритм индивидуализированной антитромботической терапии. Внедрение этого алгоритма в клиническую практику позволило нормализовать коагуляционные показатели у женщин с гиперкоагуляционными состояниями, что значительно улучшило условия для имплантации эмбриона и успешного вынашивания беременности.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследования по разработке тактики предгравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению у женщин с неудачными исходами после ЭКО:

- утверждены методические рекомендации, позволившие определить результативности предгравидарной подготовки программ экстракорпорального оплодотворения «Роль мультигенных тромбофилии у женщин с неблагоприятными исходами после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)» (справка Министерства здравоохранения 8н-р/65 от 10 января 2023 года). Данные методические рекомендации позволили эффективно оценить программу экстракорпорального оплодотворения и ведения беременности у женщин с неудачными попытками ЭКО;

- полученные научные результаты по разработке тактики предгравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению и антенатального ведения I триместра у женщин с бесплодием внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в городском родильном комплексе, в клиниках экстракорпорального оплодотворения города Ташкента и Бухары (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/149 от 25 января 2023 года). Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить исходы беременности и родов у женщин после экстракорпорального оплодотворения, а также важность определения причин неблагоприятных исходов в прогнозировании результативности программ ЭКО и исхода беременности у женщин с тромбофилии, что повысило качество медицинской помощи. Экономическая эффективность научной разработки позволило сэкономить в программах ВРТ до 18 млн сум на одного пациента, с учетом стоимость программы ВРТ в среднем составляет 31 000.000 млн сум с включением всех обследований, тогда как при повторном ЭКО сумма увеличивается на 17.500.000 сум, т.е. на 1 пациентку с

неблагоприятными исходами после ЭКО приходится экономические затраты – 48.500.000 сум.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 6 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 135 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертационной работы, изложены задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, описана научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты их теоретическая и практическая значимость. Приведены материалы по внедрению результатов исследований в практику, результатам апробации работы, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты изучения молекулярно-генетических факторов, приводящих исходы неблагоприятных попыток эко у женщин»** изложены обобщенные данные литературы, основанные на актуальности проблемы. В отдельной части приведены некоторые аспекты изучения распространенности, этиопатогенеза и клинического течения синдрома поликистозных яичников. При этом описаны молекулярно-генетические факторы возникновения экстракорпоральному оплодотворению у женщин с неудачными исходами после ЭКО. Отдельно описаны значительные различия в частотах аллелей F3 (G/T) и F7 (G/A) у женщин с неблагоприятными исходами ЭКО, что позволяет лучше понять генетические факторы, влияющие на успешность экстракорпорального оплодотворения.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** дается общее описание клинических материалов, описываются методы исследования.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 115 женщин с бесплодием и подготовленной к ЭКО. Исследование проводилось в 2 этапа. На 1 этапе были проконсультированы 90 пациенток с неудачными попытками ЭКО (число попыток составило до 5). Основной задачей исследования пациенток было определение частоты и спектра генетических тромбофилических мутаций и полиморфизмов.

Во втором этапе по анамнестическим данным основной группе разделены на 2 подгруппы. А подгруппа 44 женщин при подготовке к ЭКО пациенткам проводилась патогенетически обоснованная, с учетом выявленной тромбофилии, подготовка к планируемой процедуре экстракорпорального оплодотворения и последующее наблюдение в течение беременности до родоразрешения, что позволило решить вопрос оптимизации процедуры ЭКО и ведения наступившей беременности у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе и тромбофилией. В подгруппа 46 женщин без предгравидарной подготовки с неудачными попытками ЭКО

Контрольная группа состоит из 25 женщин с физиологическим течением беременности после ЭКО.

Данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны на ПК с Windows 10 с использованием встроенных функций статистической обработки, в том числе офисного программного обеспечения. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation).

В третьей главе диссертации **«Результаты собственных исследований женщин с неблагоприятными исходами экстракорпорального оплодотворения»** описаны общие характеристики пациентов групп сравнения.

Длительность бесплодия составила от 3 до 17 лет (при условии регулярной половой жизни без предохранения). Возраст пациенток на момент обследования варьировал в пределах 21-40 лет, в среднем составляя $32,77 \pm 3,07$ лет. У большинства он соответствовал (58%) интервалу 31-36 лет.

Все обследованные женщины были замужем. Причем брак был не родственник у 112 (98 %) и родственник – у 3 (2 %).

В основной группе 33 (36,7%) женщины проживали в городе, а 57 (63,3%) женщин проживали в сельской местности. Эти данные показывают, что среди участников основной группы больше сельских жителей. В контрольной группе 14 (44%) женщин проживали в городе, а 11 (56%) женщин проживали в селе. В контрольной группе преобладают сельские жители. В основной группе 64 (71,1%) женщин имели высшее образование, тогда как 26 (28,9%) имели среднее образование. В группе контроля 9 (36 %) женщин имели высшее образование, в то время как 16 (64%) женщин имели средний уровень образования.

В основной группе доля служащих выше (32,2%) по сравнению с контрольной группой (24%). В контрольной группе значительно больше домохозяек (52%) по сравнению с основной группой (32,2%). Доля рабочих в основной группе (31,1%) значительно выше, чем в контрольной группе (16%). В обеих группах учащиеся составляют меньшую часть, однако их доля в контрольной группе (8%) выше, чем в основной (4,44%).

У пациенток с бесплодием проводился анализ исходов предыдущих беременностей. В структуре репродуктивных потерь (рис. 1) у пациенток исследуемой группы с неудачными попытками ЭКО преобладали преэмбриональные потери, которые составили 72,2% случаев. Это указывает на значительное количество случаев, когда беременность прерывалась на самых ранних стадиях. Также были отмечены случаи самопроизвольных выкидышей, которые произошли у 34,4% пациенток. НБ наблюдалась у 24,4% случаев.

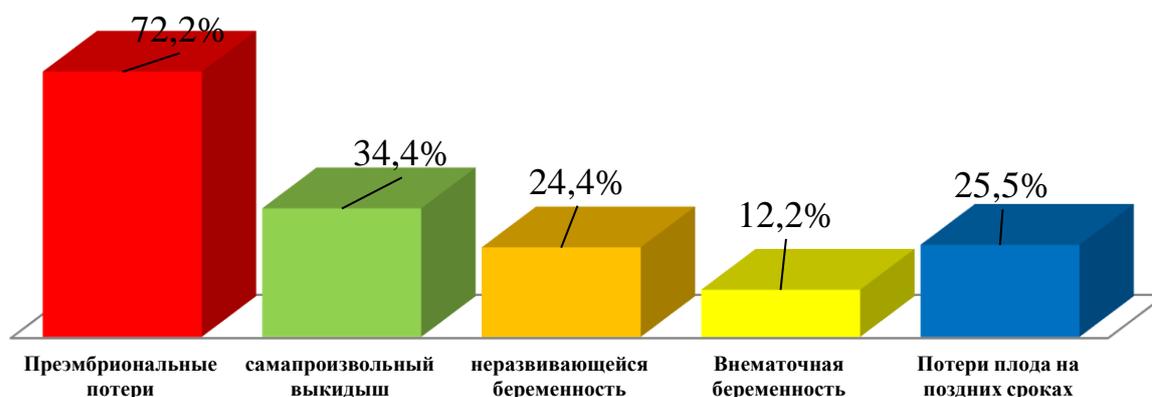


Рис.1. Структура репродуктивных потерь у пациенток основной группы

Из данных таблицы 1. следует, что среди исследуемых женщин длительность бесплодия распределялась следующим образом: у 52 (57,8%) женщин бесплодие продолжалось до 5 лет. У оставшихся 38 (42,2%) женщин, бесплодие длилось более 5 лет. При этом первичное бесплодие было диагностировано у 41 (45,6%) женщин, а вторичное бесплодие наблюдалось у 49 (54,4%) женщин.

Таблица- 1.

Распределение пациенток основной группы в зависимости от длительности бесплодия

Параметр		Основная группа (n=90)	
		Абс.	%
Длительность бесплодия	До 5 лет	52	57,8
	Более 5 лет	38	42,2
Вид бесплодия	Первичное	41	45,6
	Вторичное	49	54,4

Этиология бесплодия была представлена тремя основными категориями: ановуляция, трубный фактор и идиопатическое бесплодие, результаты которого представлены в таблице- 2. В основной группе из 90 пациенток наиболее распространенной причиной бесплодия был трубный фактор, который наблюдался у 39 (43,3%) женщин. Ановуляция была диагностирована у 31 (34,4%) женщины, а идиопатическое бесплодие - у 20 (22,2%) пациенток. Анализ причин бесплодия в основной группе пациенток подчеркивает важность комплексного и многопрофильного подхода к диагностике и лечению.

Кроме того, особое внимание было направлено на изучение экстрагенитальной патологии, так как такие заболевания могут существенно влиять на репродуктивное здоровье женщин, оказывая многообразное влияние на фертильность и общие исходы беременности.

В основной группе у 35 женщин (38,9%) были выявлены инфекционные и паразитарные заболевания. Эндокринные нарушения, такие как ожирение и болезни щитовидной железы, были диагностированы у 29 пациенток (32,2%), что значительно влияет на метаболизм и гормональный баланс. Заболевания крови и кроветворной системы, включая анемии и коагулопатии, были обнаружены у 18 женщин (20%). Аллергические заболевания присутствовали у 8 пациенток (8,89%). Аутоиммунные заболевания были выявлены у 2 женщин (2,22%).

Таблица- 2
Распределение пациенток в зависимости от факторов бесплодия (n=115)

Этиология бесплодия	Основная группа (n=90)	
	Абс.	%
Ановуляция	31	34,4%
Трубный фактор	39	43,3%
Идиопатическое бесплодие	20	22,2%

Из данных таблицы -3, среди гинекологических заболеваний наиболее часто выявляли хронический сальпингоофорит. Тубэктомия была проведена у 14 пациенток (15,6%). Миома матки была выявлена у 10 пациенток (11,1%). Аденомиоз и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) были диагностированы у 8 (8,89%), а миомэктомия в анамнезе была у 7 (7,78%). Необходимым этапом подготовки к процедуре ВРТ для пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе является проведение гемостазиологического исследования. Детальный анализ функционального состояния системы гемостаза, что критически важно для повышения вероятности успешного завершения процедуры ЭКО. Проведение гемостазиологического исследования было необходимо по следующим причинам:

Таблица- 3
Структура гинекологической заболеваемости

Показатели	Основная группа (n=90)	
	Абс.	%
Хронический сальпингоофорит	30	33,3
Аденомиоз	8	8,89
Миома матки	10	11,1
Синдром поликистозных яичников	8	8,89
Миомэктомия в анамнезе	7	7,78
Тубэктомия в анамнезе	14	15,6

Физиологическое течение беременности сопровождается повышением рисков возникновения кровотечений и тромбозов, что обусловлено

нарушениями фибринолитической активности и гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункцией, изменениями реологии крови. В сочетании с тромбофилией это еще чаще обуславливает риска развития НБ и другие акушерские осложнения после ЭКО (таб.4.).

Таблица -4.

Сравнительная характеристика показателей свертывающей системы в обследуемых группах (M±m)

Показатели	Основная группа (n=90)	Контрольная группа (n=25)	P
Протромбиновое время (сек)	9,57±0,18	11,57±0,16	P≤0,01
МНО	0,82±0,03	1,14±0,05	P≤0,01
АЧТВ (сек)	24,43±0,17	29,23±0,49	P≤0,01
Тромбиновое время (сек)	11,6±0,16	13,8±0,29	P≤0,01
Фибриноген (гр/л)	5,98±0,07	3,10±0,13	P≤0,001
Д-димер (нг/мл)	893,2±16,7	539,5±24,7	P≤0,001

По данным таблицы 5, выявлены значительные изменения в системе гемостаза у пациенток основной и контрольной групп. Среднее значение протромбинового времени в контрольной группе составило 11,57±0,16 секунд, что является нормальным показателем и соответствует физиологическим нормам. В основной группе у 70 пациенток (77,8%) протромбиновое время было до 11 секунд, что свидетельствует о более быстром процессе свертывания крови. В контрольной группе аналогичный показатель наблюдался лишь у 2 пациенток (8%), что значительно меньше. Время протромбинового времени 11 секунд и более было зафиксировано у 20 пациенток (22,2%) в основной группе и у 23 пациенток (92%) в контрольной группе ($\chi^2= 40,7$; $P\leq 0,001$; $OR= 40,3$ 95%; $RR= 9,72$; CI (OR 8,73-185,51; RR 2,56-36,9)).

Таблица -5.

Сравнительная характеристика показателей свертывающей системы

Показатели		Основная группа (n=90)		Контрольная группа (n=25)		Статистическое различие
		Абс.	%	Абс.	%	
Протромб иновое время (сек)	до 11	70	77,8	2	8	$\chi^2= 40,7$; $P\leq 0,001$; $OR= 40,3$ 95%; $RR= 9,72$; CI (OR 8,73-185,51; RR 2,56-36,9)
	11 и более	20	22,2	23	92	
МНО	до 1,2	33	36,7	8	32	$\chi^2= 0,19$; $P>0,05$;
	1,2 и более	57	63,3	17	68	
АЧТВ (сек)	до 25,4	49	54,4	8	32	$\chi^2= 3,94$; $P\leq 0,05$; $OR= 2,54$ 95%; $RR= 1,7$; CI (OR 0,99-6,48; RR 0,93-
	25,4 и более	41	45,6	17	68	

						3,11)
Тромбиновое время (сек)	до 11	70	77,8	20	80	$\chi^2= 0,06; P>0,05;$
	11 и более	20	22,2	5	20	
Фибриноген (гр/л)	до 4	4	4,44	23	92	$\chi^2= 83,5; P\leq 0,001;$ OR= 0,004 95%; RR= 0,05; CI (OR 0,001-0,02; RR 0,02-0,13)
	4 и более	86	95,6	2	8	
Д-димер (нг/мл)	до 500	38	42,2	19	76	$\chi^2= 8,93; P\leq 0,01;$ OR= 0,23 95%; RR= 0,56; CI (OR 0,08-0,63; RR 0,4-0,77)
	более 500	52	57,8	6	24	

Показатели МНО также продемонстрировали значительные различия между основной и контрольной группами. В основной группе средний показатель МНО был значительно ниже, составив $0,82\pm 0,03$, что в 1,4 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($P\leq 0,01$). Это статистически значимое различие указывает на гиперкоагуляционное состояние у пациенток основной группы. В основной группе у 33 пациенток (36,7%) МНО было до 1,2, что свидетельствует о сниженной активности антикоагулянтной системы крови. Антикоагулянтная терапия была назначена по показателям АЧТВ, МНО и анти Ха у женщин с неблагоприятными исходами ЭКО в анамнезе предгестационно.

В контрольной группе эти показатели распределились следующим образом: у 8 пациенток (32%) МНО было до 1,2, а у 17 пациенток (68%) МНО составляло 1,2 и более ($\chi^2= 0,19; P>0,05$).

Выявленные изменения в системе гемостаза указывают на гиперкоагуляционное состояние у пациенток основной группы. Это требует особого внимания и контроля при проведении процедур ЭКО, так как повышенная склонность к тромбообразованию может существенно осложнить лечение и снизить его эффективность.

Следовательно, у женщин, которые получают стимуляцию овуляции в рамках ВРТ, происходит значительная активация коагуляционного каскада, а фибринолизная система страдает. Симптомы СГЯ усиливают эти коагуляционные изменения. При стимуляции овуляции, особенно в рамках ВРТ, происходит значительное увеличение уровня гормонов, что может приводить к активации коагуляционного каскада. Это приводит к повышению уровня фибриногена и Д-димера, снижению АЧТВ и других показателей, указывающих на гиперкоагуляционное состояние. Такое состояние характеризуется повышенной склонностью к тромбообразованию, что может представлять серьезный риск для здоровья пациенток.

По информированному согласию у пациенток проводили молекулярно-генетические исследования с целью выявления особенностей распределения аллельных вариантов и генотипов полиморфизмов генов F3 и F7. Эти исследования выполнялись методом ПЦР, что позволило детально изучить

генетические особенности, которые могут оказывать влияние на систему гемостаза и свертываемость крови у пациенток.

Важным этапом при исследовании полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, являлся анализ ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов изучаемых полиморфизмов на соответствие их распределения по равновесию Харди-Вайнберга (РХВ). Анализ показал отсутствие расхождений по рассчитанному равновесию ($P > 0,05$).

Как следует из таблицы-6, частота распределения аллелей полиморфизма G/T гена F3 в выборке женщин основной группы показала, что функциональный аллель G определялся в 72,78% случаев (131 из 180 аллелей), тогда как в группе контроля его частота была значительно выше и составляла 94,7% (91 из 96 аллелей). Эти данные указывают на то, что аллель G встречается реже у женщин основной группы, которые имеют отягощённый репродуктивный анамнез и проходят подготовку к ЭКО.

Таблица 6.

Частота распределения аллельных и генотипических вариантов и полиморфизма гена F3 (G/T) в исследованных группах

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		T		G/G		G/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 90)	131	72,78	49	27,22	48	53,33	35	38,89	7	7,78
2	1 группа (n = 46)	68	73,91	24	26,09	25	54,35	18	39,13	3	6,52
3	2 группа (n = 44)	63	71,59	25	28,41	23	52,27	17	38,64	4	9,09
4	Контрольная группа (n = 48)	91	94,79	5	5,21	43	89,58	5	10,42	0	0

В то же время мутантный аллель T выявлялся в основной группе в 27,2% случаев (49 из 180 аллелей), тогда как в контрольной группе частота этого аллеля была значительно ниже и составляла 5,21% (5 из 96 аллелей). Статистический анализ показал значительную разницу в распределении аллелей между основной и контрольной группами ($\chi^2 = 2,15$; ; $P < 0,05$).

По данному таблице-7, по информированному согласию, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генотипов G/A гена F7 выполняли методом ПЦР в режиме реального времени. Этот метод был выбран из-за его высокой точности и чувствительности в выявлении генетических вариаций.

Таблица-7.

Частота распределения аллельных и генотипических вариантов и полиморфизма гена F7 (G/A) в исследованных группах

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 90)	138	76,67	42	23,33	55	61,11	28	31,11	7	7,78
2	1 группа (n = 46)	70	76,09	22	23,91	26	56,52	18	39,13	2	4,35
3	2 группа (n = 44)	68	77,27	20	22,73	29	65,91	10	22,73	5	11,36

4	Контрольная группа (n = 48)	91	94,79	5	5,21	43	89,58	5	10,42	0	0
---	-----------------------------	----	-------	---	------	----	-------	---	-------	---	---

В основной группе аллель G полиморфизма гена F7 встречался в 76,6% случаев (138/180 аллелей), тогда как аллель A был более распространен, встречаясь в 23,3% случаев (42/180 аллелей). Это свидетельствует о преобладании аллеля A в популяции женщин основной группы, что может быть связано с определенными генетическими особенностями, влияющими на репродуктивные исходы.

В контрольной группе картина распределения аллелей была иной: аллель G встречался в подавляющем большинстве случаев — 94,7% (91/96 аллелей), тогда как мутантный аллель A был выявлен лишь в 5,2% случаев (5/96 аллелей). Это значительное различие между основной и контрольной группами подтверждено статистическим анализом, который показал высокую значимость различий ($\chi^2 = 39,8$; $P \leq 0,001$). Отношение шансов (OR) составило 0,06 (95% CI: 0,02-0,18), что указывает на крайне низкую вероятность наличия аллеля A в контрольной группе. Относительный риск (RR) равен 0,45 (95% CI: 0,37-0,55), что также подтверждает сниженный риск наличия аллеля A в контрольной группе.

Гомозиготный вариант функциональных генотипов G/G в основной группе определялся в 61,1 % случаев (55/90 пациенток). В контрольной группе частота этого генотипа была значительно выше, встречаясь в 89,5% случаев (43/48 пациенток). Статистический анализ подтвердил значимость этого различия ($\chi^2 = 50,2$; $P \leq 0,001$), что свидетельствует о значительном преобладании генотипа G/G в контрольной группе. Отношение шансов (OR) составило 0,03 (95% CI: 0,008-0,09), указывая на крайне низкую вероятность наличия генотипа G/G в основной группе по сравнению с контрольной. Относительный риск (RR) равен 0,15 (95% CI: 0,08-0,26), что подтверждает существенно сниженный риск наличия данного генотипа в основной группе.

Гетерозиготный вариант G/A гена F7 в основной группе был обнаружен в 31,1% случаев (28/90 пациенток), тогда как в контрольной группе этот генотип встречался значительно реже – в 10,4% случаев (5/48 пациенток). Статистический анализ показал высокую значимость различия ($\chi^2 = 7,4$; $P \leq 0,01$). Отношение шансов (OR) составило 3,9 (95% CI: 1,46 - 10,35), что указывает на значительное повышение вероятности наличия генотипа G/A в основной группе. Относительный риск (RR) равен 3,68 (95% CI: 1,47-9,19), что также подтверждает повышенный риск наличия данного генотипа у пациенток основной группы.

Мутантный гомозиготный вариант A/A выявлялся у 7 пациенток основной группы, что составило 15,7%. В контрольной группе данный генотип не был обнаружен вовсе. Статистический анализ показал значимость этого различия ($\chi^2 = 1,5$; $P \leq 0,30$), что указывает на отсутствие генотипа A/A в контрольной группе и его значительное присутствие в основной группе.

Таким образом, полученные нами результаты анализа полиморфизма генов F3 и F7 позволяют сделать выводы о генетических основах формирования повышенного риска тромбофилии, нарушения плацентарного кровообращения, развития кровотечения и неблагоприятных исходов ЭКО у

женщин с наличием мультигенных форм тромбофилии. Полученные данные могут быть использованы при прогнозировании риска развития тромбофилии, первичной и вторичной профилактики акушерских осложнений при ЭКО у женщин с наличием мультигенных форм тромбофилии.

В четвертой главе диссертации «Ультразвуковое и доплерометрическое исследования органов репродуктивной системы» всем больным проведено ультразвуковое и доплерометрическое исследования при предгравидарной подготовке толщине эндометрия. Считается, что оптимальная структура и толщина эндометрия в период «окна имплантации» являются ключевыми факторами для успешного наступления беременности в программах ВРТ

Рис-3, сравнительный анализ ультразвуковых и доплерометрических показателей у женщин контрольной группы показал, что у них был более пышный эндометрий ($10,8 \pm 2,21$ мм) по сравнению с основной группой ($8,16 \pm 1,64$ мм).

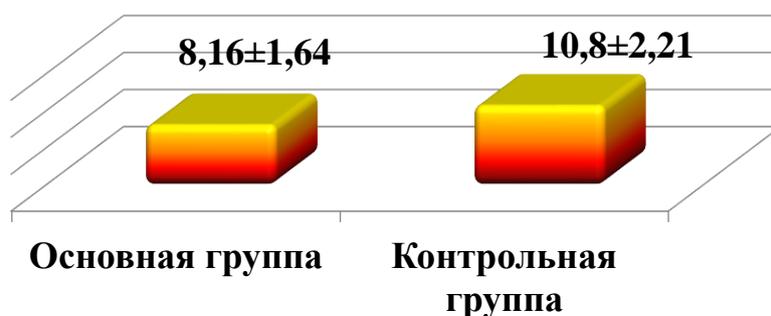


Рис. 3. Толщина эндометрия у пациенток, мм

По рис-4, маточные и радиальные артерии визуализировались у всех обследованных. Однако базальные и радиальные артерии, которые отражают кровоток в субэндометриальном и эндометриальном слоях, регистрировались значительно реже у пациенток основной группы, у которых преобладали трубно-перитонеальный фактор бесплодия, эндокринные нарушения и наследственные тромбофилии.

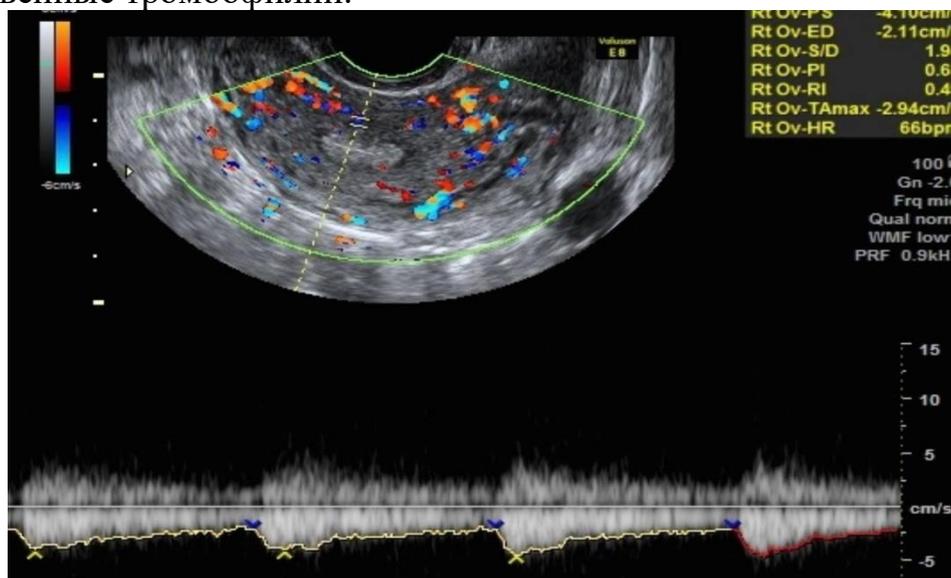


Рис.4. Допплерометрия кровотока в маточных артериях и ее ветвей

Данные о параметрах кровотока, таких как индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), измеренные в маточных, радиальных и базальных у пациенток основной и контрольной групп представлена в таблице-8.

Таблица -8.

Параметры кровотока в маточных артериях и ее ветвей у исследуемых женщин

Параметры КСК		Маточные артерии	Радиальные артерии	Базальные артерии
ИР	Основная группа	0,88±0,02	0,73±0,07	0,59±0,04
	Контрольная группа	0,84±0,02	0,72±0,05	0,52±0,06
ПИ	Основная группа	2,47±0,34	1,53±0,60	1,17±0,35
	Контрольная группа	2,45±0,37	1,49±0,42	1,10±0,42

Пациентки основной группы имеют слегка повышенный индекс резистентности (0,88±0,02) по сравнению с контрольной группой (0,84±0,02). Это может свидетельствовать о незначительном увеличении сосудистого сопротивления в маточных артериях у основной группы. Значения индекса резистентности в радиальных артериях у обеих групп практически идентичны, что указывает на схожее состояние сосудистого сопротивления в этих артериях. Значительное увеличение индекса резистентности у основной группы (0,59±0,04) указывает на повышенное сосудистое сопротивление в базальных артериях. Это может быть связано с патологическими изменениями, такими как воспалительные процессы или структурные изменения сосудов. Индекс резистентности также выше у основной группы (0,60 ± 0,17), что указывает на повышенное сосудистое сопротивление в радиальных артериях. Это может отражать нарушения микроциркуляции и ухудшение кровоснабжения эндометрия.

В ходе исследования был проведен комплексный математический и статистический анализ, Шкала риска развития

Итоговая шкала, представленная в таблице-9., представляет собой бальную шкалу риска неблагоприятных исходов после ЭКО. Для ее использования, необходимо оценить каждый из представленных 7 признаков, затем суммировать полученные данные, а затем определить риск неблагоприятных исходов после ЭКО у женщины в зависимости от полученного результата.

Таблица-9.

Шкала риска развития неблагоприятных исходов после ЭКО

Показатели	Характеристика	Балл
Беременности в анамнезе	Неразвивающиеся	2 баллов
	Без патологии	0 баллов
Выкидыши	Ранние	1 баллов
	отсутствовали	0 баллов
Нарушение ИР,ПИ в базальных артериях	Имеются	3 балл
	отсутствуют	0 баллов
Нарушение ИР,ПИ в маточных	Имеются	3 балл

артериях	отсутствуют	0 баллов
Фибриноген	4 гр/л и более	5 баллов
	менее 4 гр/л	0 баллов
Алель Т в анамнезе F3	Имеется	3 балла
	Отсутствует	0 баллов
Аллель А в гене F7	Имеется	4 балла
	Отсутствует	0 баллов
АЧТВ	До 25.4 сек	1 балл
	25.4 – 36.9 сек	0 баллов
МНО	До 0.8 сек	5 баллов
	0.8-1.2 сек	0 баллов

Этот инструмент помогает оценить риск развития неблагоприятных исходов после ЭКО, основываясь на различных гематологических и генетических показателях. Каждому параметру присваивается определенное количество баллов в зависимости от его значения или наличия, что позволяет суммировать общий риск для пациента.

Интерпретация шкалы риска развития неблагоприятных исходов после ЭКО:

0-7 баллов – Низкий риск: от 0 до 7 баллов, риск осложнений минимален, и, как правило, нет необходимости в проведении дополнительных профилактических мероприятий. Этим пациентам рекомендуется стандартный протокол наблюдения и лечения, предусмотренный для процедуры ЭКО.



Противопоказание для проведения ЭКО (100% неблагоприятных исходов ЭКО)

Рис.5 Алгоритм введения женщин с неблагоприятными исходами после ЭКО

8-14 баллов – Средний риск: от 8 до 14 баллов, рекомендуется более тщательное наблюдение и, возможно, проведение некоторых профилактических мероприятий, направленных на снижение риска осложнений. Это может включать дополнительные лабораторные тесты, более частые визиты к врачу и возможно корректировку терапии.

15-21 баллов - от 15 до 21 балла высокий риск, необходимо проведение специализированных профилактических мероприятий. Это может включать в себя использование дополнительных медикаментов или процедур для снижения риска осложнений, и более частые и подробные проверки состояния здоровья пациента.

>21 балл – Максимальный риск: пациенты, набравшие более 21 балла, находятся в группе с максимальным риском развития неблагоприятных исходов после ЭКО. Для данной группы требуется комплексный и агрессивный подход к профилактике и лечению. Эти пациенты нуждаются в постоянном мониторинге, индивидуализированных терапевтических стратегиях и, возможно, в госпитализации для более тщательного наблюдения и контроля. Все доступные меры должны быть предприняты для минимизации риска и обеспечения безопасности процедуры ЭКО.

Кроме того, алгоритм ведения женщин с неблагоприятными исходами после ЭКО представлен на рис. 5. Этот алгоритм направлен на минимизацию рисков и улучшение исходов последующих попыток ЭКО, обеспечивая комплексный и индивидуализированный подход к ведению женщин с неблагоприятными исходами.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что основными причинами неблагоприятных попыток экстракорпорального оплодотворения у женщин с репродуктивными потерями являются дисфункции эндометрия и эндокринные патологии у 2(32,2%), нарушения в системе гемостаза: у (65%), у каждый 5 ой пары идиопатические причины (22,2%), которые создают неблагоприятные условия для имплантации эмбриона и вынашивания беременности.

2. После проведение предгестационной подготовки при изучения исходов, роды произошли у 30 (68,2%) пациенток из них преждевременные роды были зафиксированы у 26,7%. Очень ранние ПР (до 28 недели гестации) наблюдались у 6,7% пациенток. Ранние репродуктивные потери отмечены у 14 из 44 (31,8%). Самопроизвольные выкидыши случились у 8 пациенток, что указывало на сложность управления такими случаями даже при активной медицинской поддержке. Неразвивающаяся беременность,

зарегистрирована у 5 пациенток, также свидетельствует о значительных рисках, связанных с поддержанием беременности в ранние сроки. Кроме того, отмечен один случай внематочной беременности.

3. Выявлено, что у пациенток с неудачными попытками ЭКО часто демонстрируют взаимосвязь гиперкоагуляционных состояний и нарушение кровотока маточных артерий и её ветвей, с повышением ИР и ПИ в маточных, радиальных артериях и снижением скорости кровотока базальных артериях которые привели к нарушению процесса имплантации в эндометрии.

4. Установлено, что наличие аллеля Т в гене F3 - 32,8% (59/180) и аллеля А в гене F7 - 58,3% (105/180); связано с повышенным риском развития тромбофилии. Полиморфизмы F3 (G/T) и F7 (G/A) являются значимыми прогностическими критериями риска развития неблагоприятных исходов ЭКО у женщин с тромбофилией, способствуют гиперкоагуляционным состояниям и изменению сосудистого сопротивления, что создает неблагоприятные условия для нормального кровоснабжения матки и эндометрия, которые в свою очередь могут затруднять процесс имплантации эмбриона и повышать вероятность неудач при проведении ЭКО.

5. Предложенная профилактическая комплексная терапия НМГ, НДА и солудексидом привело улучшение благополучным исходам ЭКО, применение которого оказала положительное влияние на коагуляционные показатели, которые позволило снизить частоту репродуктивных потерь до 31,8%.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

KHAFIZOVA DILNOZA BAKHODUROVNA

**PATHOGENETICALLY SUBSTANTIATED PREVENTION OF
UNFAVORABLE OUTCOMES OF IVF IN WOMEN IN THE
PRESENCE OF MULTIGENIC OF THROMBOPHILIA**

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

Bukhara – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical s registered by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Educat and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.1.PhD/Tib3356.

Dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was carried out at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (summary)) is available on the website of the Science Council (www.bsmi.uz) and in the information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:

Doctor of Medical Sciences, Professor
:Ikhtiyarova G.A.

Official opponents

Doctor of Medical Sciences, Professor
Tuksanova Dilbar Istamovna

Doctor of Medical Sciences, Professor
Ruzieva Nodira Khakimovna

Leading organization

Federal State Autonomous Educational
Institution of Higher Education Russian
National Research Medical University named
after N.I. Pirogov.

The defense of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2024, at _____ at the meeting of the Science Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 at Bukhara State Medical Institute (Address: 23, Gijduvan street, 200126, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50. email: info@bsmi.uz).

The dissertation can be found in the information resource center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. ____). (Address: 23, Gijduvan street, 200126, Bukhara. Tel, fax: (+99865) 223-00-50. e-mail: info@bsmi.uz).

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2024.

(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2024).

D.I. Tuksanova

Deputy Chairperson of the Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.Sh. Ahmedova

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

G.A. Ikhtiyarova

Chairperson of the Academic Seminar at the Science Council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work: to optimize preconception preparation by studying the role of polymorphism of the genes of the "vascular system" in the occurrence of unfavorable outcomes of in vitro fertilization.

The object of the scientific research was 115 women with infertility and prepared for IVF. The study was conducted in 2 stages. At the first stage, 90 patients with unsuccessful IVF attempts were consulted. At the second stage, the main group was divided into two subgroups: I-A subgroup included 44 women with thrombophilia and infertility after unfavorable IVF outcomes, who underwent pre-gravid preparation, II-B subgroup - 46 women without pre-gravid preparation or not carried out in full. The control group consisted of 25 conditionally healthy women.

The scientific novelty of the research:for the first time, a comprehensive analysis of the impact of infectious diseases and endocrine pathologies on the outcomes of in vitro fertilization was conducted. It was shown that timely detection and treatment of these pathologies significantly increases the likelihood of successful embryo implantation and pregnancy.

for the first time, an algorithm for preconception preparation was developed, which includes mandatory genetic testing for F3 (G / T) and F7 (G / A) polymorphisms. It was shown that the identification of these genetic predispositions allows for individualization of antithrombotic therapy and a significant reduction in the risk of thrombophilia, which in turn improves the outcomes of IVF.

for the first time, a detailed study of hypercoagulation states in women with unsuccessful IVF attempts was conducted, including an analysis of prothrombin time, APTT, fibrinogen and D-dimer levels. It was found that normalization of these indicators through individualized therapy significantly increases the chances of a successful pregnancy.

For the first time, a detailed analysis of vascular resistance in the uterine, basal and spiral arteries in women with unfavorable IVF outcomes was performed. It was shown that increased vascular resistance is a significant factor complicating embryo implantation. Methods for improving blood flow were developed and included in the preconception preparation algorithm. For the first time, a comprehensive assessment and treatment of multigenic thrombophilia in women with reproductive losses was proposed. It was shown that the inclusion of mandatory screening for genetic markers of thrombophilia in preconception preparation protocols and subsequent personalized treatment significantly reduces the frequency of reproductive losses and increases the success of IVF.

Scientific and practical significance of the research results. The scientific significance of the study is that it has presented a new algorithm for preparing women with a complicated reproductive history, including mandatory genetic testing and comprehensive examination for infections and endocrine pathologies, which is a significant contribution to the field of reproductive medicine.

For the first time, significant differences in the frequencies of F3 (G/T) and F7 (G/A) alleles were established in women with unfavorable IVF outcomes, which allows for a better understanding of the genetic factors affecting the success of in vitro fertilization.

A detailed study of coagulation parameters in women with unsuccessful IVF attempts was conducted, which expands knowledge about the role of hypercoagulation in reproductive losses and provides data for further research in this area.

It was revealed that increased vascular resistance in the uterine arteries is a significant factor complicating embryo implantation, which adds important information to existing theories about the mechanisms of successful conception and pregnancy. Recommendations for the diagnosis and treatment of multigenic thrombophilia have been developed, which provides a scientific basis for an individualized approach to the treatment of patients with a complicated reproductive history.

The practical significance of the study is that a comprehensive protocol has been developed and introduced into clinical practice, including mandatory testing for infectious and endocrine pathologies, as well as their treatment before the IVF procedure. This has significantly increased the likelihood of successful embryo implantation and pregnancy, since the elimination of infections and correction of endocrine disorders create more favorable conditions for conception and fetal development.

Mandatory screening of women with a complicated reproductive history includes genetic testing for F3 (G / T) and F7 (G / A) polymorphisms, which allows identifying women with an increased risk of thrombophilia, which makes it possible to individualize the approach to treatment and prevention, increasing the chances of a successful outcome of in vitro fertilization. Based on the results of genetic testing and coagulation parameters, an algorithm for individualized antithrombotic therapy was developed. The introduction of this algorithm into clinical practice allowed normalizing coagulation parameters in women with hypercoagulation conditions, which significantly improved the conditions for embryo implantation and successful pregnancy. The preconception preparation protocols included methods for improving blood flow in the uterine arteries, such as the use of vasodilators and physiotherapy procedures that help reduce vascular resistance and improve blood supply to the endometrium, which increases the likelihood of successful implantation and pregnancy.

Implementation of the research results. Based on the results of the study on the development of tactics of pre-gravid preparation for in vitro fertilization in women with unsuccessful outcomes after IVF:

- methodological recommendations were approved that made it possible to determine the effectiveness of pre-gravid preparation of in vitro fertilization programs "The role of multigenic thrombophilia in women with unfavorable outcomes after in vitro fertilization (IVF)" (certificate of the Ministry of Health 8n-r / 65 dated January 10, 2023). These methodological recommendations made it

possible to effectively evaluate the in vitro fertilization program and pregnancy management in women with unsuccessful IVF attempts;

- the obtained scientific results on the development of tactics of pre-gravid preparation for in vitro fertilization and antenatal management of the first trimester in women with infertility have been introduced into practical healthcare activities, in particular, in the city maternity complex, in in vitro fertilization clinics of the city of Tashkent (conclusion of the Ministry of Health 8H-3/149 dated January 25, 2023). The introduction of the obtained results into practice has improved the outcomes of pregnancy and childbirth in women after in vitro fertilization, as well as the importance of determining the causes of unfavorable outcomes in predicting the effectiveness of in vitro fertilization programs and pregnancy outcomes in women with thrombophilia, which has improved the quality of medical care.

Approbation of the results of the study. Approbation of the research results. The research results were reported and discussed at 4 scientific and practical conferences, including 2 international and 2 republican scientific and practical conferences.

Publication of research results. On the topic of the dissertation, 17 scientific papers were published, including 6 journal articles, including 5 in republican and 1 in foreign publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, findings, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 135 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ихтиярова Г.А., Хафизова Д.Б., Аслонова М.Ж. Патоморфологические и микробиологические параллели путей инфицирования плаценты у женщин с репродуктивными потерями плода в период пандемии // Доктор ахборотномаси -2020 .-№ 3 (96) - С.55-60.(14.00.00; №20)

2. Ikhtiyarova G.A., Dustova N. K, Kudratova R. R., Bakhramova Sh.U., Khafizova D.B. Pre-course training of women with reproductive loss of fetus in anamnesis // - 2021.- Vol. 25 - Issue 1, (ISSN: 1583-6258).

3. . Khafizova D.B The role of G/A polymorphism of the F7 factor gene in the genesis unsuccessful IVF//American journal of pediatric medicine and health sciences – 2023.- volume 01.- С.-88-96.(14.00.00; №2).

4. Hafizova D.B. Evaluation of the significance of the G/A polymorphism of the F7 gene in the development of an unfavorable IVF outcome in women with thrombophilia // British medical journal – 2023.- volume – 3.- С.122-135. (14.00.00; №6).

5. Khafizova D.B., Ikhtiyarova G.A. Assessment of the role of genetic polymorphism of factors of the hemostasis system of the F3 gene in the development of thrombophilia in women of the uzbek population// new day medicine -2024. - 7 -5 (67). С 365-374. (14.00.00; №22).

II бўлим (II часть; II part)

1. Hafizova D. B., Ikhtiyarova G. A.The role of multigenic thrombophilia in women with unfavorable outcomes after extracorporeal fertilization// reserch jet journal of analysis and inventions // issn: 2776-0960 volume 3, issue 1 jan., 2022.

2. Khafizova D.B. Thrombophlebia and pregnancy, predicting perinatal complications and optimizing administration tactics// internationaljournalof cultureand modernity ISSN 2697-2131, volume 13.

3. Хафизова Д.Б., Ихтиярова Г.А. Оценка роли генетического полиморфизма факторов системы гемостаза гена F3 в развитии тромбофилии у женщин узбекской популяции //amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali //issn: 2181-3464

4. Хафизова Д.Б. Оценка роли генетического полиморфизма факторов системы гемостаза гена F3 в развитии тромбофилии у женщин узбекской популяции//amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali//jild: 02 nashr:11 2023 yil

5. Хафизова Д.Б. Роль полиморфизма G/A гена F7 фактора в генезе неблагополучных эכו// amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali// jild: 02 nashr:12 2023 yil

6. Khafizova D.B. Pre-course training of women with reproductive loss of fetus in anamnesis// образование наука и инновационные идеи в мире <http://> выпуск журнала №-40 часть–6_ мартъ –2024 81 2.

7. Khafizova D. B. Assessment of the role of genetic polymorphism of the hemostatic system factors of the F3 gene in the development of thrombophilia in women of the uzbek population// central asian journal of medical and natural sciences volume: 04 issue: 06 | nov-dec 2023 issn: 2660-4159.

8. Хафизова Д.Б, Ихтиярова Г.А. Предгравидарная подготовка женщин с репродуктивными потерями в анамнезе// монография// бухара 2021 с; 1-77

9. Khafizova D.B., (2024). Pre-course training of women with reproductive loss of fetus in anamnesis. В academic research in modern science (т. 3, выпуск 29, сс. 66–75). Zenodo.

10. Хафизова Д.Б. (2024). Роль полиморфизма G/A гена F7 фактора в генезе неблагоприятных эко. В current approaches and new research in modern sciences (т. 3, выпуск 9, сс. 141–149). Zenodo.

11. Хафизова Д.Б. Преконцепционная подготовка и профилактика неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием мультигенных тромбофилии//№ DGU 2022 5162.

12. Хафизова Д.Б., Ихтиярова Г.А. Роль мультигенных тромбофилии у женщин с неблагоприятными исходами после экстракорпорального оплодотворения (эко)// методические рекомендации - бухара 2023, с 1-19.

