

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ  
ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**Метаболомика асосида аёллар бепуштлигини ташхислаш ва  
репродуктив функцияни тиклаш усуллари**

Услубий тавсиянома

Тошкент-2025

**Тузувчилар:**

**Юлдашева М.А.**- ТТА акушерлик ва гинекология кафедраси ассистенти,

**Шукуров Ф.И.** – ТТА акушерлик ва гинекология кафедраси мудири, т.ф.д.

**Такризчилар:**

**Н.Д. Муратова** – ТДСИ Акушерлик-гинекология кафедраси доценти, т.ф.д.

**Н.М. Магзумова**–ТТА Оилавий тиббиётда акушерлик ва гинекология кафедраси профессори, т.ф.д.

«Оналик ва болаликни муҳофаза қилиш» муаммоли ҳаятининг 2025 йил \_\_  
\_\_\_\_\_даги йиғилишида \_\_-сон баённомаси тасдиқланган.

Муаммоли ҳаят раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор Нажмутдинова  
Д.К.

Услубий тавсиянома ТТА Илмий Кенгашининг 2025 йил \_\_ \_\_\_\_\_даги  
йиғилишида № \_\_ баённомада тасдиқланган.

Илмий котиб \_\_\_\_\_ Исмаилова Г.А.

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ  
ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**«КЕЛИШИЛГАН»**

**«ТАСДИҚЛАНГАН»**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

"\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 йил

"\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 йил

**Метаболомика асосида аёллар бепуштлигини ташхислаш ва  
репродуктив функцияни тиклаш усуллари**  
*(Услубий тавсиянома)*

## МУНДАРИЖА

Кириш .....	4
Мавзунунг долзарблиги .....	5
Репродуктив дисфункция ва унинг метаболик омиллари .....	6
Бепуштлик патогенезида метаболик ўзгаришлар .....	7
Репродукция маркерлари: гормонал, иммунологик ва метаболик кўрсаткичлар.....	8
Метаболомик таҳлилнинг асослари ва унинг қўлланилиши .....	10
Репродукцияда метаболитлар профили: нормал ва бепуштлик ҳолатларида ..	12
Метаболомик таҳлил орқали маркерларни аниқлаш усуллари .....	14
Репродукция маркерларини баҳолаш усуллари .....	16
Гормонлар, цитокинлар ва метаболитларни баҳолаш параметрлари .....	18
Репродуктив хавф профилини шакллантириш .....	20
Персоналлаштирилган терапия: коррекция усуллари .....	22
Диета, нутрицевтиклар ва метаболик модуляция .....	24
Репродуктив функцияни тиклашда интеграл коррекция стратегияси .....	26
Амалиётга жорий этиш бўйича тавсиялар .....	28
Метаболомик ёндашувга асосланган клиник текширув алгоритми .....	29
Мониторинг ва реабилитация стратегиялари .....	30
Шахсий тадқиқот натижалари.....	32
Ижтимоий ва иқтисодий самарадорлик .....	32
Адабиётлар рўйхати .....	34

## **КИРИШ**

Ушбу услубий тавсиянома бепуштлиқ муаммоси бўйича замонавий ташхислаш ва коррекция йўналишидаги инновацион ёндашув — метаболомикага асосланган репродуктив маркерлар таҳлили усуллари амалиётга жорий этиш учун мўлжалланган. Унда аёлларда бепуштлиқ патогенезида метаболик, гормонал ва иммунологик дисбалансларни аниқлаш ва коррекциялаш бўйича клиник тавсиялар, алгоритмлар ишлаб чиқилган. Шу орқали фертиллик ҳолатини эрта баҳолаш, индивидуал терапия танлаш ва репродуктив натижаларни яхшилаш имконияти яратилади.

Ушбу услубий тавсиянома акушер-гинекологлар, репродуктологлар, эндокринологлар, лаборатория диагностикаси мутахассислари, фамилия шифокорлари ва оилавий тиббиёт шифокорлари учун мўлжалланган бўлиб, аёлларда бепуштлиқни ташхислаш ва репродуктив функцияни тиклашда метаболомика асосида комплекс ёндашувни амалга оширишда қўлланилади. Шунингдек, мазкур тавсиянома тиббиёт олийгоҳлари талабалари, клиник ординаторлар ва репродуктив тиббиёт соҳасида илмий-амалий изланувчи мутахассислар учун назарий ва амалий қўлланма сифатида фойдаланиш учун мўлжалланган. Унда аёлларда репродуктив функциянинг патогенетик механизмларини баҳолаш, хавф профилларини шакллантириш, метаболомик таҳлил натижалари асосида индивидуал терапевтик стратегияларни танлаш бўйича илмий асосланган тавсиялар келтирилган.

**Мавзунунг долзарблиги.** Бугунги кунда аёллар бепуштлиги тиббиётнинг энг муҳим ва кенг қамровли муаммоларидан бири бўлиб, у нафақат клиник, балки ижтимоий ва демографик оқибатларга ҳам олиб келмоқда. Бепуштликни келтириб чиқарадиган омиллар турли хил бўлиши мумкин — гормонал дисбаланс, иммунологик бузилишлар, эндокрин патологиялар, яллиғланиш жараёнлари ва бошқалар. Аммо сўнгги йилларда алоҳида эътибор қаратилаётган йўналиш — репродуктив функцияга таъсир қилувчи метабolik ўзгаришлар, яъни аёл организмдаги метаболитлар (йўлбошчи биомаркерлар) профилидир.

Метаболомика — бу метаболитлар тўлиқ спектрини (аминокислоталар, органик кислоталар, углеводлар, липидлар ва бошқалар) аниқлаш ва таҳлил қилишга асосланган илмий йўналиш бўлиб, у ташхислаш, прогнозлаш ва индивидуал даволашда янги имкониятлар яратади. Репродуктив саломатлик нуқтаи назаридан метабомика нафақат мавжуд патологияларни аниқлаш, балки бепуштликка мойилликни эрта аниқлаш, хавф гуруҳларини белгилаш ва шахсийлаштирилган терапевтик ёндашувларни танлаш имконини беради.

Сўнгги тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, бепуштлик ҳолатларининг катта қисмида энергетик, липид алмашинуви ва антиоксидант тизим метаболитларининг бузилиши, шунингдек, цитокинлар ва гормонлар билан ўзаро таъсирдаги биокимёвий сигналлар муҳим рол ўйнайди. Мазкур тавсиянома шу жиҳатларни ҳисобга олган ҳолда, метабомикага асосланган таҳлиллар ва коррекция усулларини клиник амалиётга жорий этиш бўйича методологик асосларни белгилайди.

## **РЕПРОДУКТИВ ДИСФУНКЦИЯ ВА УНИНГ МЕТАБОЛИК ОМИЛЛАРИ**

Аёлларда репродуктив функция – буғи комплекс биологик тизим бўлиб, унинг муваффақиятли амалга ошиши гормонал, иммунологик, метаболик ва асаб тизимлари ўртасидаги уйғунликка боғлиқ. Бу тизимдаги ҳар қандай дисбаланс, айниқса, молекуляр ва биохимик даражадаги ўзгаришлар овуляция, имплантация ва ҳомила сақланиш жараёнларига жиддий таъсир кўрсатади.

Репродуктив тизимдаги асосий молекуляр фаол агентлар — бу:

- жинсий гормонлар (эстроген, прогестерон, ЛГ, ФСГ),
- цитокинлар (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ),
- антиоксидант тизим компонентлари (глутатион, супероксиддисмутаза),
- энергия метаболизми билан боғлиқ метаболитлар (глюкоза, пируват, лактат),
- липидлар ва аминокислоталар (леуцин, аргинин, линол кислотаси ва ҳ.к.).

Бу молекулаларнинг нормал диапазондан оғиши репродуктив мувозанатни бузади ва фертилик салоҳияти пасайишига олиб келади.

### **Бепуштлиқ патогенезида метаболик ўзгаришлар**

Бепуштлиқ – бу фақат анатомик ёки гормонал муаммога боғлиқ бўлмаган, балки метаболик дисфункция натижасида ҳам вужудга келадиган ҳолатдир.

Қатор тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, бепушт аёлларнинг катта қисмида:

- инсулин резистентлиги,
- гликолиз ва липид алмашинувининг бузилиши,
- оксидловчи стресс ва антиоксидант тизим сусайиши каби патологик жараёнлар кузатилади.

Бундай метаболик ўзгаришлар:

- гипоталамо-гипофиз-яичник меҳварининг регуляциясига,

- овулятор жараёнларга,
- фолликул ривожланиши ва имплантация муваффақиятига салбий таъсир кўрсатади.

Масалан, ацилкарнитинлар, аминокислоталар (метионин, глутамин), липидлар (фосфатидилхолинлар, сфингомиелинлар) ўзгариши бепушт аёлларда репродуктив функция пасайишининг метаболик белгиси сифатида қаралмоқда.

### **Репродукция маркерлари: гормонал, иммунологик ва метаболик кўрсаткичлар**

Репродуктив функцияни баҳолашда комплекс ёндашув талаб этилади. Бунинг учун бир вақтда гормонал, иммунологик ва метаболик маркерларни таҳлил қилиш лозим. Улар орасида:

#### **Гормонал маркерлар:**

- Фолликулостимуллаштирувчи гормон (ФСГ),
- Лютеинизловчи гормон (ЛГ),
- Антимюллер гормони (АМГ),
- Эстроген ва прогестерон.

#### **Иммунологик маркерлар:**

- IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ,
- IFN- $\gamma$  / IL-10 мувозанати,
- Автоантигенларга нисбатан антителолар (АТРО, АНАва ҳ.к.).

#### **Метаболик маркерлар:**

- Глюкоза ва НОМА-IR(инсулин резистентлик индекси),
- Оксидловчи стресс маркерлари (MDA, ТАС),
- Биологик фаол аминокислоталар (аргинин, серин, глутамат),
- Энергетик алмашинув кўрсаткичлари (АТФ/АДФ нисбати, пируват, лактат).

Айнан шундай комплекс таҳлиллар орқали репродуктив фаолликни аниқ, эрта ва патогенетик жиҳатдан асосли баҳолаш фақат метаболомика усуллари билан таъминланади.

## **МЕТАБОЛОМИК ТАҲЛИЛНИНГ АСОСЛАРИ ВА УНИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИ**

Метаболомика – бу биология ва тиббиётдаги энг замонавий «омисс» йўналишлардан бири бўлиб, организмдаги барча кичик молекулалар — метаболитлар (аминокислоталар, органик кислоталар, қандлар, липидлар ва бошқалар) тўлиқ таркибини аниқлаш, ўлчаш ва таҳлил қилишни назарда тутди. Бу усул турли физиологик, патологик ва фармакологик жараёнларда юз берадиган ўзгаришларни аниқлашда қўл келади.

**Асосий технологиялар:**

- **LC-MS (Liquid Chromatography–Mass Spectrometry)** – метаболитларни юқори аниқликда аниқлаш, айниқса энергия алмашинуви ва липидлар таҳлилида кенг қўлланилади;
- **GC-MS (Gas Chromatography–Mass Spectrometry)**– кичик молекулали метаболитлар (масалан, органик кислоталар, аминокислоталар) учун мос;
- **NMR (Nuclear Magnetic Resonance)**– юқори қайта ишланиш имконияти билан тавсифланади, турли суюқликлардаги молекулаларни фарқлайди.

Бу технологиялар бепуштлик билан боғлиқ ҳолларда эндоген метаболитларнинг аниқ спектрини тақдим этади ва фертиллик ҳолатини аниқлашда янги имкониятлар яратади.

**Репродукцияда метаболитлар профили: нормал ва бепуштлик ҳолатларида**

Репродуктив фаоллик физиологик ҳолатда ҳам метаболитлар мувозанати билан узвий боғлиқ. Метаболитлар профили турлича фаза ва функцияларга боғлиқ ҳолда ўзгариб туради.

### **Нормал ҳолатда:**

- Пируват/лактат баланси – энергия алмашинувини мувозанатда ушлаб туради;
- Липидлар (фосфатидилхолин, сфингомиелин) – ҳужайра мембранаси структураси ва сигнал узатиш учун муҳим;
- Аминокислоталар (глутамин, аргинин, глицин) – фолликул ривожланиши ва хорион инвазиясида қатнашади.

### **Бепуштлиқ ҳолатларда:**

- Бета-гидроксибутират ↑, лактат ↑ – гипоксия ёки тўлиқсиз митохондриял фаолият;
- Метионин ↓, ароматик аминокислоталар ↓ – антиоксидант дефицит ва эндометриал дисфункция;
- Оксидловчи стресс маркерлари ↑ – ҳужайравий шикастланиш.

Метаболомика орқали аниқланган ушбу ўзгаришлар таҳлилни аниқлаш, хавфни баҳолаш ва коррекция схемаларини ишлаб чиқиш учун асос бўлади.

### **Метаболомик таҳлил орқали маркерларни аниқлаш усуллари**

Метаболомик таҳлил жараёни қуйидаги босқичларни ўз ичига олади:

#### **1. Бемордан биологик намуна олиш:**

- Қон зардоби, сийдик, суяқ биопсия (фолликул суяқлиги, эндометриал ажралма) ва ҳ.к.

#### **2. Экстракция ва тайёрлаш:**

- Органик ҳал қилувчилар ёрдамида метаболитлар ажратилади;
- Намуна LC-MS ёки GC-MS қурилмалари учун тайёрланади.

#### **3. Масса-спектрометрия ва маълумотлар таҳлили:**

- Ҳар бир метаболит аниқланади, унинг концентрацияси ҳисобланади;
- Статистик модель (PCA, OPLS-DA, ROC-анализ) асосида патология ёки нормал ҳолат белгиланади.

#### **4. Клинико-диагностик интерпретация:**

- Қийматлар меъёр билан таққосланади;
- Прогностик хавф гуруҳи аниқланади (мисол: лактат/пируват > 1.5 → имплантация муваффақиятсизлиги хавфи ↑).

## **РЕПРОДУКЦИЯ МАРКЕРЛАРИНИ БАҲОЛАШ УСУЛЛАРИ**

Репродуктив функцияни баҳолашда комплекс ёндашув талаб этилади. Бу жараёнда клиник кўрик, лаборатор таҳлиллар, инструментал текширувлар ва метаболомик технологиялардан фойдаланиш зарур. Умумий алгоритм қуйидаги босқичларни ўз ичига олади:

### **1. Клиник баҳолаш:**

- Анамнез (бепуштлиқ давомийлиги, менструал функция, соматик касалликлар)
- Тана массаси индекси, гиперандрогения белгилари
- Ультратавуш диагностикаси (фолликуллар, эндометрий ҳолати)

### **2. Лаборатор текширувлар:**

- **Гормонал панель:** ФСГ, ЛГ, Эстроген, Прогестерон, АМГ
- **Иммунологик таҳлиллар:** IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$
- **Оксидловчи стресс индекси:** TAC, MDA, глутатион редуктаза

### **3. Метаболомик таҳлиллар (LC-MS / NMR):**

- Энергетик метаболитлар: пируват, лактат, АТФ
- Липидомика: фосфатидилхолин, сфингомиелин
- Аминокислоталар: глутамин, аргинин, серин
- Антиоксидантлар: урат, токоферол, витамин С

## Гормонлар, цитокинлар ва метаболитларни баҳолаш параметрлари

Аёлларда репродуктив функцияни тўлиқ ва аниқ баҳолаш учун комплекс ёндашув зарур бўлиб, унда гормонал, иммунологик ва метаболомик кўрсаткичлар алоҳида ўрин тутади. Ушбу кўрсаткичларни таҳлил қилиш орқали тухумдон захираси, овулятор функция, яллиғланиш ҳолати ҳамда метаболомик мувозанат ҳақида тўлиқ тасаввур ҳосил қилиш мумкин. Бу параметрлар ташхислаш, прогнозлаш ва даволаш тактикаларини белгилашда муҳим аҳамият касб этади.

**Гормонал кўрсаткичлар (циклнинг 2-5 кунларида):** Ушбу босқичда гормонлар тухумдон захираси ва гипофиз-тухумдон меҳвари фаолияти ҳақида муҳим маълумот беради:

Маркер	Норма	Бепуштлиқдаа
ФСГ	3–8 МЕ/л	>10 МЕ/л – тухумдон захираси паст
АМГ	>1.0 нг/мл	<1.0 нг/мл – овариал захира камайган
ЛГ/ФСГ нисбати	1–2	>2 – гиперандрогения эҳтимоли
Пролактин	<25 нг/мл	↑ – овуляция бузилиши мумкин

ФСГ кўрсаткичи тухумдон захирасини баҳолашда асосий маркер ҳисобланади, чунки ФСГ юқори бўлса, тухумдонлар жавоб бериш қобилияти пастлигини кўрсатади. АМГ репродуктив прогноз учун энг аниқ кўрсаткичлардан бири бўлиб, овариал резервни баҳолашда қўлланилади. Пролактиннинг ошиши овуляцияга салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

## Иммунологик ва яллиғланиш маркерлари:

Иммун тизими ва яллиғланиш ҳолатини баҳолаш, айниқса эндометриал рецептивлик ва имплантация жараёнида муҳим аҳамиятга эга. Қуйида асосий маркерлар келтирилган:

Маркер	Норма	Эътиборли ўзгаришлар
IL-6	<5 пг/мл	>10 пг/мл – сурункали эндометрит
TNF- $\alpha$	<8 пг/мл	>12 пг/мл – яллиғланиш фонида рецептивлик пасайиши
IFN- $\gamma$ / IL-10	$\leq$ 1.0	>1.5 – Th1/Th2 мувозанати бузилиши

ИЛ-6 ва ТНФ- $\alpha$  кўрсаткичлари яллиғланиш даражасини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Уларнинг юқори даражалари сурункали эндометрит ёки бошқа яллиғланиш жараёнларининг борлигини кўрсатади. IFN- $\gamma$  / IL-10 мувозанати аутоиммун реакциялар ва иммун дисбаланс хавфини баҳолаш учун муҳим.

### Метаболомик параметрлар (NMR/LC-MS):

Метаболомик таҳлил тухумдон ва эндометриал муҳитдаги метаболитлар ҳолатини тўлиқ аниқлаш имконини беради. Қуйида энг аҳамиятли метаболомик кўрсаткичлар келтирилган:

Метаболит	Норма	Бузилиш ҳолатида
Пируват	0.1–0.3 мМ	↑ – митохондриал фаолият суст
Лактат	<1.0 мМ	↑ – гипоксия, яллиғланиш
Глутамин	0.4–0.6 мМ	↓ – стромал дисфункция эҳтимоли
Аргинин	50–100 мкМ	↓ – имплантацияда қийинчилик

Пируват ва лактат энергия алмашинувининг асосий кўрсаткичларидир. Лактатнинг юқорилиги гипоксияни ва яллиғланишни кўрсатса, глутамин ва аргинин репродуктив муҳитнинг сифатини белгилайди. Аргинин паст бўлиши имплантация жараёнининг муваффақиятсизлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

### Репродуктив хавф профилини шакллантириш

Комплекс таҳлиллар натижасида индивидуал хавф профили тузилади. Бу хавф профили клиник қарор қабул қилишда ва коррекция дастурини шакллантиришда фойдаланилади.

### **Хавф профили параметрлари:**

1. Гормонал ҳолат (АМГ, ФСГ, ЛГ/ФСГ нисбати)
2. Яллиғланиш ва цитокинлар баланси (IL-6, IFN- $\gamma$ )
3. Энергетик метаболитлар (пируват, лактат)
4. Липид баланси (холестерол, фосфатидилхолин)
5. Антиоксидант статус (глутатион, урат)

Ушбу параметрлар асосида балл тизими ишлаб чиқилиши мумкин (масалан, 0–2 – паст хавф, 3–4 – ўртача,  $\geq 5$  – юқори хавф).

### **ПЕРСОНАЛЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ: КОРРЕКЦИЯ УСУЛЛАРИ**

Бепуштликни даволашда муваффақият калити — беморнинг индивидуал метаболик, гормонал ва иммунологик профилини ҳисобга олган ҳолда шахсийлаштирилган терапевтик стратегияни танлашдир. Бу мақсадда:

#### **Гормонал коррекция:**

- АМГ ↓ ва ФСГ ↑ бўлганда: микро-дозалик овариал стимуляция (летрозол, кломифен);
- Эстроген / прогестерон дисбалансида: бирламчи эстроген тайёргарлиги + прогестерон дуппинг (ораль/вагинал);
- ЛГ/ФСГ  $>2$  бўлса: гиперандрогенияга қарши терапия (комбинирланган КОКлар, антиандрогенлар).

#### **Иммуномодулятор терапия:**

- IFN- $\gamma$  ↑ ва IL-10↓ бўлса: иммуномодуляторлар (интерферон  $\alpha$ , полиоксидоний);
- Яллиғланиш юқори бўлса: пробиотиклар, табиий иммунокорректорлар, Д витамини;

- Субклиник эндометритда: антибактериал + пробиотик коррекция.

### Метаболик коррекция:

- Инсулин резистентлик (НОМА-IR>2.5): метформин 500–1500 мг/кун;
- Лактат ↑ ва пируват ↑ бўлса: митохондриал фаолиятни тикловчи кўшимчалар (коэнзим Q10, л-карнитин);
- Аминокислота камчиликлари: парҳез + нутрицевтик комплекслар (глутамин, аргинин, таурин, глицин).

### Диета, нутрицевтиклар ва метаболик модуляция

Метаболомик таҳлилларда аниқланган ўзгаришлар кўпинча нутритив ва энергетик етишмовчиликларни акс эттиради. Шу боис репродуктив функцияни тиклашда нутриционал терапия асосий ўрин тутди.

### Аниқ мақсадли нутрицевтиклар:

Нутриент / модда	Аҳамияти	Дозаси
Фолат (B9)	метиллашув ва тухумхужайра сифатини яхшилади	400–800 мг/кун
Витамин D3	иммун жавобни мослаштиради	2000–4000 ИУ/кун
Коэнзим Q10	митохондриал энергия ишлаб чиқаришни тиклайди	100–300 мг/кун
L-карнитин	β-оксидлашни фаоллаштиради	1000–2000 мг/кун
Омега-3 (EPA/DHA)	яллиғланишни сусайтирувчи	1000–2000 мг/кун
Аргинин	қон айланиши ва имплантацияни рағбатлантиради	2–4 г/кун

### **Парҳез тавсиялари:**

- Гликемик индекси паст бўлган овқатлар;
- Қўшимча шакар, транс-ёғлар ва консервантларни чеклаш;
- Пребиотиклар ва пробиотикларга бой овқатлар (йогурт, ферментланган маҳсулотлар).

### **Репродуктив функцияни тиклашда интеграл коррекция стратегияси**

Энг самарали ёндашув — бу мултидисциплинар интеграл коррекция, яъни бир вақтда гормонал, метаболомик, иммунологик ва нутритив таркибларни мақсадли равишда мослаштириш.

### **Интеграл коррекция босқичлари:**

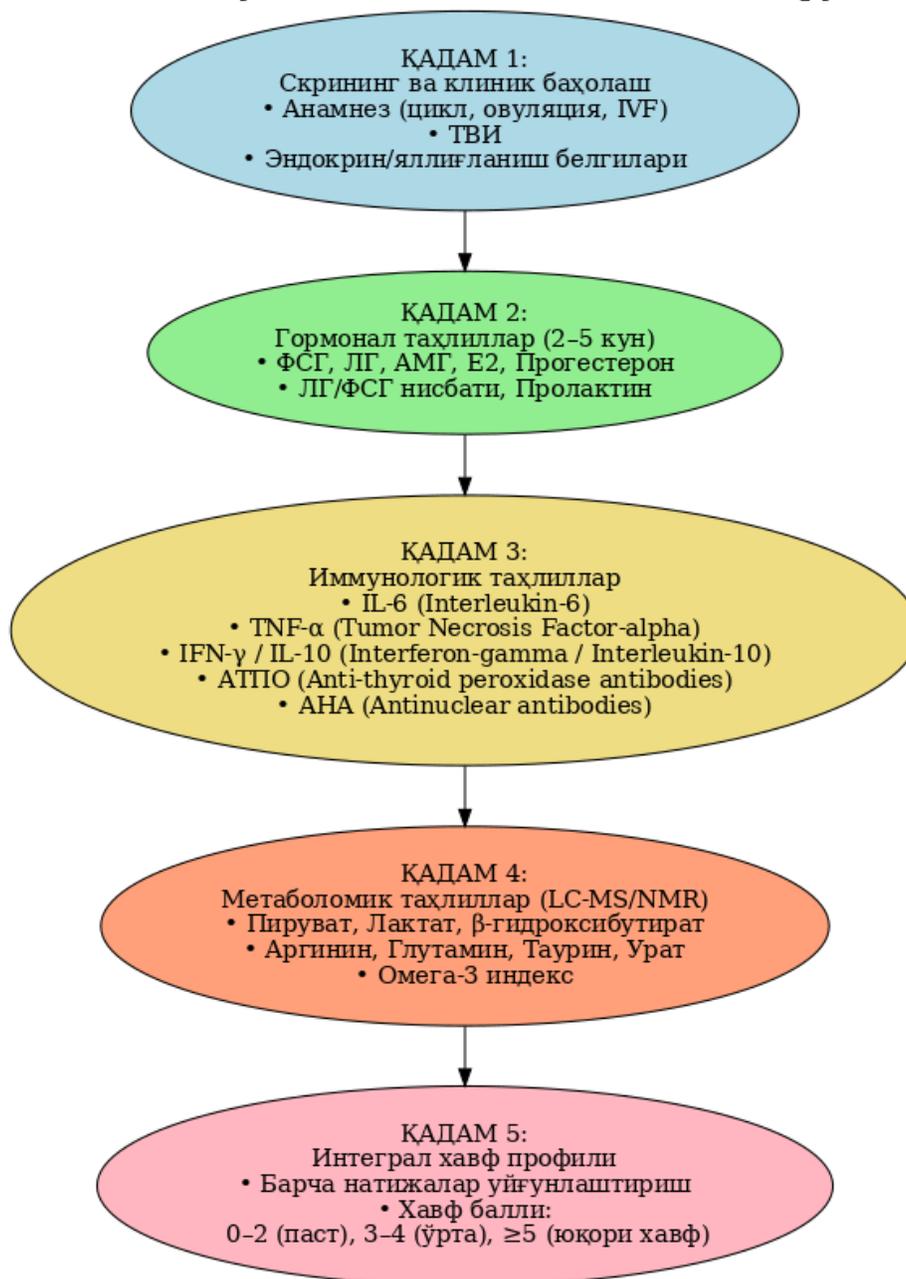
1. Метаболомик ва гормонал профилни баҳолаш
2. Индивидуал хавф профилини шакллантириш
3. Шахсийлаштирилган терапия схемаси тузиш
4. 3 ойдан сўнг қайта таҳлил ва мониторинг
5. Жавобга қараб коррекцияни давом эттириш ёки ўзгартириш

Ушбу схема репродуктив функцияни тиклашда патогенетик асосланган ва узок муддатли самара беради.

### **АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР ВА КЛИНИК ЙЎЛ-ЙЎРИҚЛАР**

Метаболомикага асосланган репродуктив ҳолатни баҳолаш учун клиник ва лаборатор жараёнлар қадамма-қадам алгоритм асосида ташкил этилиши зарур. Қуйида метаболомик ёндашувга асосланган клиник текширув алгоритми келтирилган:

## Метаболомик ёндашувга асосланган клиник текширув алгоритми



### Мониторинг ва реабилитация стратегиялари

Метаболомика асосида ташхис ва даволаш жараёнида мониторинг ва реабилитациянинг изчил ташкил қилиниши муваффақият калитидир. Бу жараёнда аёлларнинг репродуктив ҳолати ва даволаш самарадорлиги

мунтазам баҳоланади ва заруратга қараб терапия режалари қайта кўриб чиқилади.

### Мониторинг даврлари:

Давр	Қандай баҳоланади	Натижага қараб
0 ой	Бошланғич таҳлиллар	Хавф профили тузилади
3 ой	Қайта метаболомик ва гормонал таҳлил	Коррекция схемаси қайта кўриб чиқилади
6 ой	Самаралилик ва тайёргарлик баҳоланади	IVF/табiiй ҳомиладорлик учун рухсат

Мониторинг жараёнида илк таҳлилларда аниқланган хавф профили асосида белгиланган терапия ҳар 3 ойда қайта баҳоланади. Бу хавф профили ўзгаришини кузатиш, муолажанинг самарадорлигини баҳолаш ва ҳомиладорлик учун тайёргарликни баҳолаш имконини беради.

### Реабилитация тавсиялари:

- Терапийадан кейин пробиотик курслар;
- Омега-3 ва антиоксидантлар билан 3 ойлик қўллаб-қувватловчи парҳез;
- Стрессни камайтириш, йўлга қўйилган уйқу ва жисмоний фаоллик.

Бепуштлиқ муаммоси нафақат тиббiiй, балки кенг ижтимоiiй аҳамиятга эга глобал муаммо ҳисобланади. Репродуктив функцияни таъминлашда анъанавiiй гормонал ва анатомик текширувлар билан бир қаторда, метаболомик дисбалансни аниқлаш ва тузатиш зарурлиги сўнгги йилларда алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Ушбу услубiiй тавсиянома доирасида амалга оширилган таҳлиллар ва таҳрирлар шуни кўрсатадики:

- Метаболомик таҳлиллар бепуштлиқнинг патогенетик механизмларини чуқур ва эрта аниқлаш имконини беради;

- Пируват, лактат, аргинин, глутамин ва бошқа асосий метаболитлар даражасини баҳолаш репродуктив қобилиятни прогнозлашда самарали биомаркерлар сифатида хизмат қилади;
- Гормонал, иммунологик ва метаболомик коррекция ёрдамида шахсийлаштирилган даволаш усуллари ишлаб чиқиш имконияти ошади;
- Клиник амалиётда метаболомик ёндашувни интеграция қилиш ИВФ муваффақиятли натижаларини яхшилаш, қайталанаётган имплантация муваффақиятсизлигини камайтириш ва персоналлаштирилган терапевтик стратегиялар яратишда муҳим роль ўйнайди.

Натижада, бепушт аёлларда репродукция маркерларини метаболомик таҳлил қилиш ва коррекциялаш репродуктив соғлиқни тиклашда юқори самарадорликка эришиш имкониятини беради.

### **ШАХСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ**

Тадқиқотда 60 нафар 20–40 ёш оралиғидаги бепушт аёллар киритилди. Назорат гуруҳини 30 нафар соғлом аёлдан иборат бўлди. Киритиш мезонлари сифатида бепуштлик ёки фертил ҳолат, 20–40 ёш оралиғида бўлиш, бепушт гуруҳда камида бир йил мобайнида ҳомиладорлик кузатилмаганлик ёки назорат гуруҳида охириги бир йил ичида жонли туғиш тарихи қайд этилган бўлиши белгиланди. Киритмаслик мезонларига тубо-перитонеал синдром, эндометриоз, аутоиммун ва бошқа репродуктив ёки системик касалликлар, шунингдек сўнгги олти ойда гормонал контрацептивлар ёки GnRH аналогларини қабул қилган ҳолатлар киритилди. Барча иштирокчилардан 5 мл веноз қон намунаси олинди, бепушт аёлларда қўшимча равишда ЭКО жараёнида ажратилган фолликул суюқлиги таҳлил қилинди. Метаболитлар экстракцияси метанол/сув (80:20) эритмаси ёрдамида амалга оширилди, таҳлиллар Agilent 1290 Infinity II ликвид хроматография тизими ва Agilent

6470 Triple Quadrupole масс-спектрометрида LC-MS/MS режимида олиб борилди. Хроматографияда C18 колонка (2.1×100 мм, 1.8 мкм) ва мобил фаза сифатида 0,1% формик кислотали сув ва ацонитрил қўлланди, градиент режими 0–100%, collision energy эса 10–40 eV оралиғида белгиланди.

Тадқиқотда иштирок этган 60 нафар бепушт аёлнинг ўртача ёши  $39,7 \pm 0,5$  ёшни, ўртача тана вазни  $68,2 \pm 7,1$  кгни, ўртача тана вазни индекси (ТВИ) эса  $24,5 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>ни ташкил қилди. Демографик таркиб таҳлилида шаҳар аҳолиси улуши 55%, қишлоқ аҳолиси 45% бўлиб, таълим даражасига кўра иштирокчиларнинг 75% олий маълумотли, 25% эса ўрта махсус ёки касб-хунар маълумотига эга эканлиги аниқланди.

Менструал функция таҳлилида 70% ҳолатда циклик бузилишлар (гайз циклининг узайиши ёки қисқариши), 30% ҳолатда эса ановуляция қайд этилди. Репродуктив функциянинг чекланганлиги умумий ҳолатларнинг 72–76,6% ни ташкил қилиб, шундан бирламчи бепуштлик 38%, иккиламчи бепуштлик эса 62% га тўғри келди.

Метаболомик таҳлилда аниқланган асосий натижалар қуйидагича шаклланди: бепушт аёлларда лактоат даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2,1 баробарга ошган (AUC = 0,82;  $p < 0,001$ ), пируват даражаси 1,7 баробар камайган (AUC = 0,78;  $p < 0,01$ ), β-гидроксибуторат 2,5 баробарга ошган (AUC = 0,85;  $p < 0,001$ ), Глутатион эса 1,9 баробарга пасайган (AUC = 0,81;  $p < 0,01$ ) (табл.1)

**Таблица 1.**

**Тадқиқотга киритилган аёлларда метаболитлар даражаси ва уларнинг AUC (ROC) ҳамда p-қийматлари**

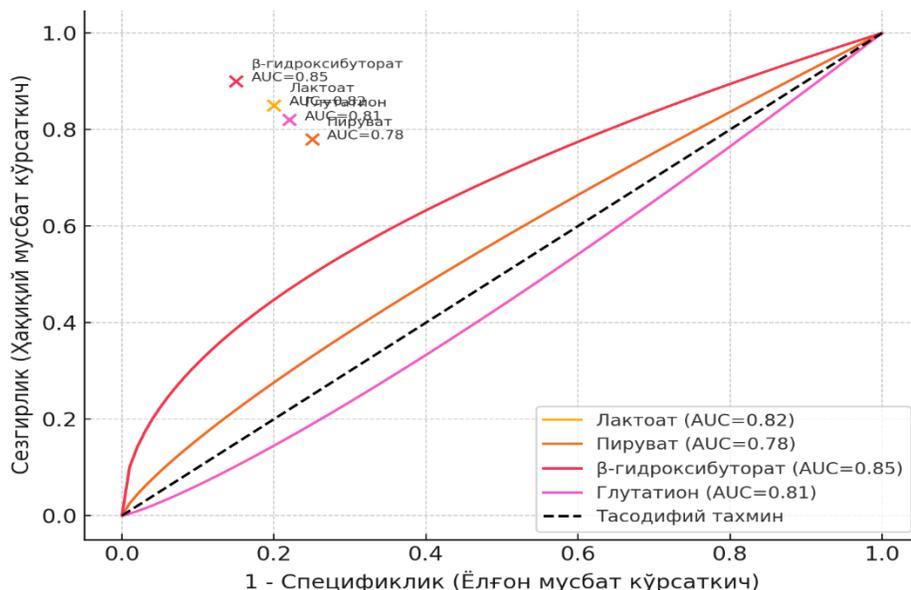
Метаболит	Асосий гуруҳ, n=30	Назорат гуруҳи, n=30	AUC (ROC)	p-қиймат
Лактоат, (ммоль/л)	$4,2 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,2$	0,82	<0,001

Метаболит	Асосий гугурх, n=30	Назорат гуруҳи, n=30	AUC (ROC)	p- қиймат
Пируват, (ммоль/л)	0,8 ± 0,1	1,4 ± 0,2	0,78	<0,01
β-гидроксибуторат, (ммоль/л)	3,5 ± 0,4	1,4 ± 0,2	0,85	<0,001
Глутатион, (ммоль/л)	1,1 ± 0,2	2,1 ± 0,3	0,81	<0,01

Лактоат ва β-гидроксибуторат энергия метаболизмининг муҳим кўрсаткичлари сифатида фолликул сифати ва овуляция потенциални самарали тарзда прогноз қилиш имкониятини намоён этди (AUC > 0,82). Глутатион даражасининг кескин пасайиши оксидланиш стресси юқори эканлигини кўрсатиб, репродуктив дисфункция ривожланишининг эҳтимолий сабабларидан бири сифатида баҳоланди. Пируват даражасининг тушиши (AUC = 0,78) эса фолликуляр метаболизмдаги бузилишларни ва энергия таъминотидаги етишмовчиликни акс эттирди.

ROC-анализ натижаларига кўра, AUC > 0,82 бўлган лактоат, β-гидроксибуторат ва Глутатион метаболитлари репродуктив функцияни прогнозлашда асосий биомаркерлар сифатида ажратиб олинди ва улар логистик регрессия моделининг асосий параметрлари сифатида киритилди. Тадқиқотда аниқланган метаболитларнинг клиник прогноз қийматини баҳолаш учун ROC-анализ ўтказилди (1-расм). ROC-кривалар орқали сезгирлик (ҳақиқий мусбат кўрсаткич) ва 1-спецификлик (ёлғон мусбат кўрсаткич) баҳоланиб, AUC (Area Under Curve) қийматлари ҳисобланди. Аниқланган натижалар куйидагича шаклланди: β-гидроксибуторат (AUC = 0,85) энг юқори прогнозлаш қобилиятига эга биомаркер сифатида баҳоланди, лактат (AUC = 0,82) овуляция ва фертиллиқни прогнозлашда

муҳим кўрсаткич сифатида қайд этилди, глутатион ( $AUC = 0,81$ ) антиоксидант статусни баҳолашда аҳамиятли деб топилди, пируват ( $AUC = 0,78$ ) эса фолликуляр метаболизмдаги бузилишларни кўрсатувчи биомаркер сифатида баҳоланди (1-расм).



1- Расм. Бепуштликни прогнозлашда метаболитлар учун ROC анализ натижалари

Тасодифий тахмин чизиғи ( $AUC = 0,5$ ) билан таққослаганда, ушбу метаболитлар юқори прогностик қийматга эга эканлиги аниқланди. ROC-анализнинг клиник аҳамияти — индивидуал терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш ва репродуктив прогнозни аниқлаш имкониятини яратишдадир. Тадқиқот натижалари бепуштлик патогенезида метаболомик профилларнинг муҳим аҳамиятини очиб берди ва репродуктив потенциални баҳолашда уларнинг клиник қўлланиш имкониятларини тасдиқлади. Лактоат, β-гидроксибуторат ва Глутатион каби метаболитлар энергетик алмашинув ва антиоксидант статуснинг асосий кўрсаткичлари сифатида ажралиб туриб, репродуктив функциянинг прогнози ва индивидуал терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишда муҳим биомаркерлар ҳисобланади.

Метаболомик тадқиқотлар орқали бепуштликнинг этиологиясини теран тушуниш, даволаш тактикаларини оптималлаштириш ва прогноз моделларини яратиш имкони пайдо бўлади. Келажакда метаболомик маълумотларни геномик ва протеомик маълумотлар билан интеграция қилиш орқали шахсийлаштирилган ёндошувлар янада ривожланиши кутилмоқда.

## **ИЖТИМОЙ ВА ИҚТИСОДИЙ САМАРАДОРЛИК**

Метаболомикага асосланган ташхислаш ва репродуктив функцияни тиклаш усулларини амалиётга жорий этиш аёллар бепуштлиги билан боғлиқ муаммоларни барвақт аниқлаш ва самарали даволаш имкониятини яратиб, ижтимоий ва иқтисодий самарадорлик нуқтаи назаридан катта аҳамиятга эга бўлди.

### **Ижтимоий самарадорлик:**

- Бепуштлик муаммоси республикамизда долзарб муаммолардан бири бўлиб, метаболомика асосида аёлларда фертиллиқ ҳолатини баҳолаш орқали репродуктив функциядаги патологиялар эрта аниқланиши таъминланади.
- Тавсиянома асосида жорий этилган индивидуал ташхислаш ва даволаш алгоритмлари аёлларда овуляция ва ҳомиладорлик кўрсаткичларини ошириш, репродуктив функцияни тиклаш ҳамда ҳаёт сифати ва ижтимоий барқарорликни мустаҳкамлашга хизмат қилади.
- Метаболомик таҳлиллар ёрдамида хавфли гуруҳлар барвақт аниқланиб, самарали ва мақсадли даволаш тактикалари қўлланилади, бу эса аёлларда ортиқча ташвиш ва стресс ҳолатларини камайитириш имконини беради.
- Репродуктив соғломликни сақлаш орқали аҳолининг табиий ўсиши ва демографик кўрсаткичларни яхшилашда ҳисса қўшади.

## **Иқтисодий самарадорлик:**

- Метаболомик таҳлиллар ва улар асосида шаклланган индивидуал даволаш режалари орқали анъанавий гормонал стимуляция, қиммат текширувлар ва ЭКУ каби репродуктив ёрдамчи технологияларга бўлган эҳтиёж камайиб, умумий тиббий харажатлар тежалишига эришилади.
- Амалиётчи шифокорлар учун тавсия этилган диагностик ва терапевтик ёндашувлар самарали скрининг ва мақсадли профилактика орқали IVF самарадорлигини ошириш ва цикллар сонини қисқартиришга ёрдам беради.
- Тадқиқот натижаларига кўра, метаболомик ёндашув орқали ҳар бир бемор учун ўртача 1 500 000 – 3 000 000 сўм миқдорида харажат тежаш имкони яратилади, бу эса кенг амалиётда жами ҳолда катта маблағ тежамкорлигини таъминлайди.
- Шунингдек, соғлиқни сақлаш тизимида ресурсларни оқилона тақсимлаш, қўшимча қийматли хизматларни қисқартириш ва самарали бошқарувни кучайтириш имконини беради.

Метаболомика асосида аёллар бепуштлигини ташхислаш ва репродуктив функцияни тиклаш усуллари ижтимоий жиҳатдан репродуктив ёшдаги аёлларнинг саломатлигини муҳофаза қилиш ва ҳаёт сифати яхшилашда, иқтисодий жиҳатдан эса тиббий харажатларни қисқартириш ва самарадорликни оширишда юқори аҳамиятга эга инновацион ёндашув сифатида тавсия этилади.

## **ХУЛОСАЛАР**

Метаболомика асосида аёлларда бепуштликни ташхислаш ва репродуктив функцияни тиклаш усуллари замонавий репродуктив тиббиётда инновацион ёндашув сифатида шаклланмоқда. Ушбу услубий тавсияномада тақдим

этилган клиник, лаборатор ва метаболомик баҳолаш усуллари фертиллик ҳолатини эрта, аниқ ва патогенетик жиҳатдан асосланган тарзда баҳолаш имконини беради.

Бепуштлик патогенезидаги метаболик, гормонал ва иммунологик дисбалансларнинг ўзаро боғлиқлиги метаболомика усуллари орқали чуқур таҳлил қилиниб, шахсийлаштирилган терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш учун асос бўлади. Тадқиқот натижаларига кўра, лактоат,  $\beta$ -гидроксибутонат ва глутатион каби метаболитлар бепуштлик ҳолатларини прогнозлашда юқори самарали биомаркерлар сифатида аниқланди.

Метаболомик таҳлилга асосланган хавф профилини тузиш, шахсийлаштирилган коррекция дастурларини жорий этиш, нутрицевтик моддалар, иммуномодуляторлар ва метаболик фаол қўшимчалардан фойдаланиш орқали аёлларда репродуктив функцияни самарали тиклаш мумкин бўлади.

Ушбу тавсиянома нафақат диагностика ва терапия самарадорлигини ошириш, балки ЭКУ муваффақиятсизлиги ҳолатларини камайтириш, тиббий харажатларни тежаш ва аҳолининг репродуктив саломатлигини муҳофаза қилишга хизмат қилади. Шу боис, метаболомикага асосланган ушбу ёндашув акушер-гинекологлар, репродуктологлар ва бошқа мутахассислар учун муҳим амалий ва стратегик қўлланма сифатида тавсия этилади.

## **АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР**

### **1. Репродуктив функцияни баҳолашда комплекс ёндашувни жорий**

#### **этиш:**

- Гормонал, иммунологик ва метаболомик кўрсаткичлар биргаликда таҳлил қилиниши зарур.

- Ҳар бир бемор учун индивидуал хавф профилини шакллантириш клиник қарор қабул қилишда асосий мезон бўлиши лозим.

## **2. Метаболомик таҳлилларни клиник амалиётга интеграция қилиш:**

- LC-MS, GC-MS ёки NMR технологияларидан фойдаланиб, қон зардоби, фолликуляр суюқлик ва сийдикда метаболитлар аниқланиши таъминлансин.
- Пируват, лактат, β-гидроксипуторат ва глутатион каби метаболитлар доимий мониторингда бўлиши керак.

## **3. Метаболомик таҳлиллар натижаларига асосланган шахсийлаштирилган терапияни жорий этиш:**

- АМГ паст ва ФСГ юқори бўлган беморларга овариал стимуляция микродозалари тайинлансин.
- Метаболик бузилиш ҳолларида коэнзим Q10, L-карнитин, омега-3 кислоталар ва аргинин асосида нутрицевтик қўшимчалар тавсия этилсин.

## **4. Иммуномодулятор ва яллиғланишга қарши терапияни мақсадли қўллаш:**

- IFN-γ/IL-10 мувозанати бузилган беморларда иммун мослаштирувчи воситалар (интерферон α, полиоксидоний) қўлланилиши керак.
- Цитокинлар даражаси юқори бўлган ҳолларда пробиотиклар ва Д витамини асосидаги даволаш тавсия этилади.

## **5. Диета ва ҳаёт тарзи коррекцияси бўйича тавсиялар:**

- Гликемик индекси паст бўлган овқатлар билан овқатланиш, транс-ёғлар ва шакар миқдорини чеклаш.
- Омега-3, антиоксидантлар, пробиотиклар билан бойлаштирилган парҳезни жорий қилиш.

- Стрессни камайтириш, мунтазам уйқу ва жисмоний фаолликни таъминлаш.
- 6. Фертилликни баҳолаш ва даволаш самарадорлигини доимий мониторинг қилиш:**
- Даволашдан аввал ва кейин 3 ойлик даврда метаболомик ва гормонал кўрсаткичларни баҳолаш.
  - Ҳар бир циклда даво самарадорлигини қайта кўриб чиқиб, зарур ҳолларда коррекция қилиш.
- 7. Клиник амалиётда қўллаш учун зарур инфратузилмани яратиш:**
- Ташкилий жиҳатдан метаболомик таҳлиллар учун махсус лабораторияларни ташкил этиш ва мутахассислар тайёрлаш.
  - Диагностика ва коррекция учун стандарт протоколлар ва алгоритмлар ишлаб чиқиш.
- 8. Тиббиёт муассасаларида ўқув-амалий тренинглار ўтказиш:**
- Акушер-гинекологлар, репродуктологлар ва лаборатория шифокорларини метаболомика асосида репродуктив саломатликни баҳолаш бўйича тайёрлаш.

### **Адабиётлар рўйхати**

1. Ганчар Е. П. Метабомика в предикции эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14. – №. 4. – С. 40-49.
2. Калинина Е. А. и др. Метабомика-новый подход к диагностике заболеваний на молекулярном уровне //Лечение и профилактика. – 2013. – №. 2. – С. 117-124.

3. Кажина М. В., Ганчар Е. П. Метаболомика: перспективы клинико-лабораторной диагностики в акушерстве и гинекологии //Здравоохранение (Минск). – 2019. – №. 11. – С. 68-73.
4. Юлдашева М. А. и др. Метаболомные маркеры в прогнозировании фертильности у женщин разного репродуктивного возраста //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2024. – Т. 4. – №. 12. – С. 132-142.
5. World Health Organization. Infertility definitions and terminology. Geneva: WHO; 2020.  
Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2–10.doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. Hum Reprod. 2017;32(9):1786–1801.doi:10.1093/humrep/dex234
7. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15,000 women and men. Hum Reprod. 2016;31(9):2108–2118.doi:10.1093/humrep/dew123
8. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:66.doi:10.1186/1477-7827-11-66
9. Woodward TL, Chen JR, Gollnick SO. Reproductive aging: Clinical, experimental and therapeutic perspectives. J Assist Reprod Genet. 2020;37(6):1285–1302.doi:10.1007/s10815-020-01772-2
10. Seli E, Botros L, Sakkas D, Burns DH. Metabolomics and its potential role in embryo assessment. Fertil Steril. 2008;90(4):814–823.doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.008

11. Wallace M, Hashim YZ, Wingfield M, McAuliffe FM. Free metabolite profiling of maternal plasma. *PLoS One*. 2014;9(10):e108780.doi:10.1371/journal.pone.0108780
12. Nagy B, Rigó J Jr, Füst G, Karászi K, Molvarec A. Metabolic syndrome in pregnancy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(6):748–757.doi:10.2174/15701611113116660036
13. Wallace M, McAuliffe FM. Nutrition in pregnancy: Metabolomic approaches. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(2):140–147.doi:10.1159/000342562
14. Lu X, Liu T, Chen C, et al. Metabolomics analysis of follicular fluid in IVF patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):65.doi:10.1186/s12958-021-00731-2
15. Kim JY, Kim SH, Yoon JA, et al. Alterations in follicular fluid metabolites in PCOS. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):83.doi:10.1186/s12958-021-00754-9
16. Wallace M, Morris DG, O'Grady L, Murphy JJ. Metabolomic profiles and fertility in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2014;97(5):3105–3118.doi:10.3168/jds.2013-7500 | PMID:24612799
17. Zhang H, Chen X, Wang Z, et al. Serum and follicular fluid metabolic profiles in PCOS. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2328–2336.doi:10.1093/humrep/dex284
18. Baker PR, Armando AM, Campbell JL. LC-MS-based metabolomics for biomarker discovery. *Clin Chem*. 2012;58(3):504–513.doi:10.1373/clinchem.2011.165795
19. Dettmer K, Aronov PA, Hammock BD. Mass spectrometry-based metabolomics. *Mass Spectrom Rev*. 2007;26(1):51–78.doi:10.1002/mas.20108
20. Wishart DS. Emerging applications of metabolomics. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(7):473–484.doi:10.1038/nrd.2016.32

21. Misra BB, Mohapatra S. Tools and resources for metabolomics. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:156–170. doi:10.1016/j.csbj.2019.01.001
22. Piñero J, Ramírez-Anguita JM, Saüch-Pitarch J, et al. DisGeNET knowledge platform. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D845–D855. doi:10.1093/nar/gkz1021
23. Luo T, Wang M, He Y, Zhang M, Liu B, Li W, Fang Y, Wang W, Xu Y, Cao Y, Wei Z. Metabolic profile of follicular fluid in patients with ovarian endometriosis undergoing IVF: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2024 Aug;49(2):103912. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.103912.
24. Liang C, Zhang X, Qi C, Hu H, Zhang Q, Zhu X, Fu Y. UHPLC-MS-MS analysis of oxylipins metabolomics components of follicular fluid in infertile individuals with diminished ovarian reserve. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Sep 14;19(1):143. doi: 10.1186/s12958-021-00825-x.
25. Karaer A, Tuncay G, Mumcu A, Dogan B. Metabolomics analysis of follicular fluid in women with ovarian endometriosis undergoing in vitro fertilization. *Syst Biol Reprod Med*. 2019 Feb;65(1):39-47. doi: 10.1080/19396368.2018.1478469.
26. Castiglione Morelli MA, Iuliano A, Schettini SCA, Petruzzi D, Ferri A, Colucci P, Viggiani L, CuvIELLO F, Ostuni A. NMR metabolic profiling of follicular fluid for investigating the different causes of female infertility: a pilot study. *Metabolomics*. 2019 Jan 29;15(2):19. doi: 10.1007/s11306-019-1481-x.
27. Fiscus J, Fraison É, Renault L, Salle B, Panthu B, Labrune E. Metabolic signature of follicular fluid in infertility-related diseases: a narrative review. *Reprod Biomed Online*. 2024 Jun;48(6):103762. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103762.

28. Ueland PM, Ulvik A, Rios-Avila L, Middtun Ø, Gregory JF. Direct and Functional Biomarkers of Vitamin B6 Status. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:33-70. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034330. Epub 2015 May 13.
29. Xuan Y, Hong X, Zhou X, Yan T, Qin P, Peng D, Wang B. The vaginal metabolomics profile with features of polycystic ovary syndrome: a pilot investigation in China. *PeerJ.* 2024 Oct 8;12:e18194. doi: 10.7717/peerj.18194.
30. Troisi J, Landolfi A, Sarno L, Richards S, Symes S, Adair D, Ciccone C, Scala G, Martinelli P, Guida M. A metabolomics-based approach for non-invasive screening of fetal central nervous system anomalies. *Metabolomics.* 2018 May 25;14(6):77. doi: 10.1007/s11306-018-1370-8.