

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

**Эндометрия дисфункцияси билан боғлиқ бепуштлиқни ташхислаш,
прогнослаш ва профилактикасида инновацион усуллар**

Услубий тавсиянома

Тошкент-2025

Тузувчилар:

Жалолова Г.С.- ТТА акушерлик ва гинекология кафедраси таянч докторанти
Шукуров Ф.И. – ТТА акушерлик ва гинекология кафедраси мудир, т.ф.д.

Такризчилар:

F.D. Karimova – ТХКМРМ Akusherlik-ginekologiya va perinatal tibbiyot kafedrasi mudiri, t.f.d. professor

D.T. Kayumova –ТТА Oilaviy tibbiyotda akusherlik va ginekologiya kafedrasi dotsenti, t.f.d.

«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

**Эндо метрий дисфункцияси билан боғлиқ бепуштлиқни ташхислаш,
прогнослаш ва профилактикасида инновацион усуллар
(Услубий тавсиянома)**

МУНДАРИЖА

Кириш	4
Мавзунунг долзарблиги	5
Эндометрия дисфункцияси ва бепуштлики: клиник ва патогенетик асослар.....	6
Эндометрия дисфункциясининг турлари ва уларнинг бепуштликка таъсири..	7
Имплантация жараёнида эндометриянинг ролини белгиловчи механизмлар..	8
Имплантация муваффақиятсизлиги сабаблари: клиник тасниф	9
Имплантация маркерларининг асосий турлари ва уларнинг аҳамияти	10
Маркерларнинг имплантация “ойнаси” ва рецептивликни баҳолашдаги ўрни.....	12
Маркерлар асосида бепуштликини прогнозлаш имкониятлари	13
Имплантация маркерларини клиник ва лаборатор баҳолаш усуллари	14
Иммуногистохимия, ELISA ва ПЦР асосида таҳлил усуллари	15
ERA тест ва унинг клиник аҳамияти	16
Ультратовуш ва доплерография орқали эндометриал ҳолатни баҳолаш	17
Прогнозлаш ва профилактик ёндашувлар	19
Маркерлар асосида прогностик модел яратиш	20
Цитокин ва рецепторлар асосида индивидуал хавф профили тузиш	22
Персоналлаштирилган терапия: гормонал, иммун ва микробиом коррекция.	24
Комплекс терапевтик ёндашувлар модели	26
Периконцепцион тайёргарлик ва профилактика	27
Амалиётга жорий этиш бўйича клиник тавсиялар ва алгоритмлар	29
Имплантация маркерларини баҳолаш ва интерпретация жадвали	30
Ижтимоий ва иқтисодий самарадорлик	31
Шахсий тадқиқот натижалари.....	32
Хулосалар.....	32
Адабиётлар рўйхати	34

КИРИШ

Мавзунинг долзарблиги. Бугунги кунда репродуктив ёшдаги аёллар орасида бепуштлиқ салмоғининг ортиб бориши репродуктив тиббиётнинг муҳим муаммоларидан бири сифатида эътироф этилмоқда. Айниқса, имплантация муваффақиятсизлиги билан боғлиқ бепуштлиқ шакллари охириги йилларда кўплаб клиник ва молекуляр тадқиқотлар мавзусига айланмоқда. Шу билан бирга, эндометрий рецептивлигига таъсир этувчи омиллар — жумладан, эндометриал дисфункция, субклиник яллиғланиш, гормонал носозлик ва микробиом дисбаланси — ҳозирда аниқ ташхисланмасдан қолиб кетиши натижасида даволаш самарасиз ҳолда кечмоқда.

Имплантация жараёнини таъминловчи эндометриал биомаркерларни (НОХА10, LIF, VEGF, IL-6, TGF- β , ER, PR ва бошқалар) аниқлаш, уларнинг экспрессия даражасини баҳолаш ва клиник жараёнларга интеграция қилиш — бепуштлиқ сабабларини эрта аниқлаш имконини яратади. Бу, ўз навбатида, индивидуал репродуктив ёндашувларни белгилаш ва имплантация самарадорлигини оширишда ҳал қилувчи аҳамият касб этади.

Мазкур услубий тавсиянома айнан эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепуштлиқ ҳолатларида имплантация маркерларини клиник ва лаборатор баҳолашни тизимли равишда ташкил этишга, ташхислаш алгоритмларни такомиллаштириш ва персоналлаштирилган профилактика усулларини ишлаб чиқишга қаратилган. Тавсияноманинг долзарблиги замонавий биомаркер тадқиқотлари, молекуляр гинекология ва репродуктив иммунологиянинг сўнгги ютуқлари билан уйғунлашганлигида намоён бўлади.

ЭНДОМЕТРИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ ВА БЕПУШТЛИК: КЛИНИК ВА ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАР

Имплантация муваффақияти учун эндометрийнинг морфологик, гормонал ва молекуляр жиҳатдан тайёр ҳолатда бўлиши зарур. Бу ҳолат эндометрий рецептивлиги деб аталади ва у асосан менструал циклнинг лютеин фазага тўғри келувчи 6–10 кунлари, яъни “имплантация ойнаси” (window of implantation) давомида кузатилади.

Эндометрийнинг рецептивлик ҳолатида қатор трансформациялар содир бўлади:

- Гистологик ўзгаришлар (эндометрий строма кўпиксимонлашиши, васкуляризация кучайиши),
- Иммунологик мослашув (толерантлик, Th1/Th2 баланс),
- Молекуляр маркерлар экспрессияси (LIF, NOXA10, VEGF, TGF- β , ER, PR ва бошқалар).

Айнан шу маркерлар имплантацияни бошқарувчи ва ҳомила сақланишига имкон яратувчи асосий молекуляр триггерлар бўлиб ҳисобланади.

Эндометрий дисфункциясининг турлари ва уларнинг бепуштликка таъсири

Эндометриал дисфункция – эндометрийнинг овуляциядан кейин имплантация учун тайёр ҳолатга кела олмаслиги билан характерланади. Бу ҳолат морфологик нормал кўринадиган ҳолларда ҳам “яширин” кечиши ва рецептивликка таъсир кўрсатиши мумкин.

Асосий клиник турлари:

- Субклиник кечаётган эндометрит;
- Гормонал дисрегуляцияга боғлиқ рецептивлик бузилиши;
- Эндометрий микробиотаси дисбиози;
- Молекуляр маркерлар (LIF, NOXA10, VEGF) экспрессиясининг пасайиши.

Бу ҳолатлар:

- ЭКУ жараёнида имплантация муваффақиятсизлиги;
- Эртами-кеч “химиявий ҳомиладорлик”;
- Ривожланмайдиган ҳомиладорлик билан намоён бўлади.

Имплантация жараёнида эндометрийнинг ролини белгиловчи механизмлар

Имплантация жараёни 3 босқичда кечади:

1. Адгезия – бластоцистанинг эндометрийга бирикиши;
2. Инвазия – эмбрион трофобластининг эндометриал тўқималарга кириши;
3. Иммунотолерантлик ва васкуляризация – хорион ҳамда модификацияланган эндометриал строманинг уйғун ривожланиши.

Бу жараёнларда асосий иштирокчилар:

- NOXA10 – стромал дифференциацияни бошқаради;
- LIF (Leukemia Inhibitory Factor) – адгезия ва трофобласт сигналлашувида асосий рол ўйнайди;
- VEGF – васкуляризацияни рағбатлантиради;

- ER/PR рецепторлари – гормонал жавобни мувофиқлаштиради;
- IL-6, IFN- γ – цитокин баланси орқали яллиғланиш назоратини амалга оширади.

Имплантация муваффақиятсизлиги сабаблари: клиник тасниф

Имплантация муваффақиятсизлиги (implantation failure) ЭКУ самарадорлигини чекловчи асосий омиллардан бири ҳисобланади. Ушбу ҳолатлар қуйидагича таснифланади:

- Бирламчи имплантация муваффақиятсизлиги: ҳеч қачон ҳомиладорлик рўй бермаган беморларда;
- Иккиламчи имплантация муваффақиятсизлиги: олдин ҳомиладор бўлган, аммо кейинчалик керакли натижага эриша олмаган беморларда;
- Рецидивли имплантация муваффақиятсизлиги (RIF): камида 3 марта ёки 4 та сифатли эмбрион имплантацияси самарасиз бўлган ҳолатлар.

Аксарият ҳолларда имплантация муваффақиятсизлиги клиник кўринишсиз, аммо молекуляр ва иммунологик маркерлар даражасида рецептивлик йўқлиги билан боғлиқ бўлади.

ИМПЛАНТАЦИЯ МАРКЕРЛАРИНИНГ АСОСИЙ ТУРЛАРИ ВА УЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

Имплантация жараёни фақат гормонал ва молекуляр эмас, балки иммунологик толерантлик билан узвий боғлиқ. Цитокинлар имплантациянинг муваффақиятли кечиши, хорион-эндометрий алоқалари ва яллиғланишни мослаштиришда асосий рол ўйнайди.

- IL-6 (interleukin-6) – имплантация олди ва давомида стромал хужайраларнинг тайёргарлик даражасини кўрсатувчи муҳим маркер. Юқори даражада бўлса, сурункали эндометрит ёки субклиник яллиғланишга ишора қилади.
- IFN- γ (interferon-gamma) – T-h1 жавоб орқали яллиғланишни бошқаради. Балансизлик ҳолатида имплантацияни тўхтатади.
- TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) – физиологик миқдорда васкуляризацияни рағбатлантирса-да, юқори даражада эмбрионнинг қабул қилинишига халал беради.

Цитокинлар баланси (Th1/Th2) бузилганда репродуктив иммун мувозанат йўқолади ва имплантация самарасиз кечади.

Молекуляр ва рецепторлар маркерлари: NOXA10, LIF, VEGF, TGF- β , ER, PR

NOXA10 (Homeobox A10):

- Эндометрийнинг рецептивлик ҳолатидаги асосий транскрипцион факторлардан бири.
- Стромал дифференциация ва хужайралар “decidualization” жараёнини бошқаради.
- Унинг паст экспрессияси эндометрий дисфункция, тухумдон поликистоз синдроми ва субклиник эндометрит билан боғлиқ бўлиши мумкин.

LIF (Leukemia Inhibitory Factor):

- Имплантация жараёнида адгезия ва трофобласт инвазиясини таъминловчи муҳим цитокин.
- ЭКУ муваффақиятсизлигида LIF экспрессияси камайган ҳолатда кузатилади.
- ERA тест билан уйғун баҳоланади.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor):

- Неоангиогенезни бошқаради, хорионнинг васкуляризацияси ва ҳаётийлигини таъминлайди.
- Эндометрий васкуляр тўқимасининг ривожланиши учун зарур.
- Етарли экспрессиясиз имплантация ривожланмайдиган ҳолатга олиб келади.

TGF- β (Transforming Growth Factor-beta):

- Эндометриал тўқималарда яллиғланишни назорат қилувчи ва имплантацияни сустлаштирувчи регулятор цитокин.
- Унинг балансиз даражаси хорион инвазиясига салбий таъсир кўрсатади.

ER/PR (Estrogen and Progesterone Receptors):

- Гормонлар таъсирида эндометрий рецептивлигини таъминловчи асосий молекулалар.
- Эстроген (ER) – эндометрий пролиферацияси, прогестерон (PR) – рецептивликни шакллантиради.
- ER \uparrow / PR \downarrow ҳолати рецептивликнинг сустлашишига сабаб бўлади.

Маркерларнинг имплантация “ойнаси” ва рецептивликни баҳолашдаги ўрни

Имплантация ойнаси – хайз циклининг 20–24 кунларига тўғри келади ва бу даврда эндометрий “қабул қилиш” га тайёр ҳолатида бўлади. Маркерлар даражасини айнан шу вақтда баҳолаш зарур:

- ERA тест – ген экспрессияси асосида имплантация ойнаси индивидуал ҳолатда кечиккан ёки эрта келаётганини аниқлайди.
- LIF, NOXA10, VEGF экспрессиясининг физиологик даражаси рецептивликнинг биомолекуляр кўрсаткичи ҳисобланади.
- IL-6 ва IFN- γ мувозанати яллиғланиш фони бор-йўқлигини кўрсатади.

Буларнинг барчаси – индивидуал даволашни белгилаш ва имплантацияга тайёрлашнинг асосий таянч нуқталари ҳисобланади.

Маркерлар асосида бепуштликини прогнозлаш имкониятлари

Имплантация маркерлари асосида:

- Бепуштлик хавфини аниқлаш (диагностик мақсадда);
- Прогнозлаш модели тузиш (мисол учун: LIF \downarrow ва PR \downarrow бўлса – ЭКУ самарадорлиги паст);
- Маркерларга асосланган клиник алгоритмлар тузиш мумкин.

Молекуляр ва иммунологик биомаркерлар бепуштликини фақат аниқлаш учун эмас, балки:

- хавф гуруҳини белгилаш,
- персоналлаштирилган профилактика таклиф этиш,
- ҳормон ва иммун жавобни коррекция қилиш учун ҳам ишлатилади.

ИМПЛАНТАЦИЯ МАРКЕРЛАРИНИ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОР БАҲОЛАШ УСУЛЛАРИ

Иммуногистохимия (ИГХ) — имплантация жараёнида иштирок этувчи биомаркерлар экспрессиясини тўқима сатҳида визуализация қилиш ва аниқлаш имконини беради. Ушбу усул эндометрий тўқимасидан олинган биопсиялар асосида ўтказилади.

Аҳамиятли маркерлар:

- ER (Estrogen Receptor) ва PR (Progesterone Receptor) — гормонал рецептивлик даражасини баҳолайди.
- LIF — имплантациянинг функционал ҳолатини кўрсатувчи муҳим цитокин.
- VEGF — васкуляризация жараёнининг метрик белгиси.

Таҳлил усули:

- Тўқима парафин блокда тайёрланади;
- ИГХ бўйича махсус антителолар билан ишланади;
- Экспрессия даражаси балл асосида баҳоланади (0–3+ шкаласи).

Клиник фойдаси — рецептивлик ҳолатини баҳолаш, гормонал жавобни тестлаш, даво самарасини мониторинг қилиш.

Цитокинларни аниқлаш: ELISA, ПР ва серологик усуллар

ELISA (ферментга боғлиқ иммунсорбент таҳлили):

- IL-6, TNF- α , IFN- γ каби цитокинларни аниқлашда ишлатилади;
- Қон суюқлиги ёки эндометриал суюқликдаги миқдорий таҳлил;
- Сезгирлиги юқори, стандартлаштирилган ва амалиётбоп усул.

ПЗР (полимераза занжир реакцияси):

- Молекуляр экспрессия даражасини ДНК/РНК сатҳида аниқлаш;
- NOXA10, TGF- β , LIF генлари экспрессиясини динамик баҳолашда қўлланилади;
- Нисбий экспрессияни кўрсатади (Сt қийматлар асосида).

Серология ва цитокин профили:

- Қон зардобидаги умумий иммун жавоб даражасини кўрсатади;
- Периконцепцион (уруғланган тухум хужайрани имплантациясидан олдин) тайёргарлик даврида прогностик индикатор вазифасини ўтайди.

ERA (Endometrial Receptivity Array) тест ва унинг клиник аҳамияти

ERA — бу эндометрий рецептивлигини 236 ген экспрессияси асосида баҳоловчи геномикага асосланган тест. Бу тест аёлдаги имплантация ойнаси аниқ қандай вақтда очиклигини кўрсатади.

ERA тестнинг афзалликлари:

- Имплантация тайёргарлиги индивидуал ҳолда баҳоланади;
- Имплантация муваффақиятсизлиги бўлган ҳолатларда “ойна кечикиши” ёки “эрта очилиши” каби ҳолатлар аниқланади;
- ЭКУ учун персоналлаштирилган эмбрио трансфер вақтини белгилаш имконини беради.

ERA – юқори технологик, аммо амалиётда самарадорлиги исботланган инструмент ҳисобланади.

Ультратавуш ва доплерография орқали эндометриал ҳолатни интеграл баҳолаш

Эндометрий – имплантация жараёнининг асосий “қабул қилувчи майдони” сифатида ҳисобланади. Унинг морфологик, эхографик ва гемодинамик ҳолатини аниқлаш учун ультратовуш текшируви (УТТ) ва доплерометрия замонавий ва юқори самарали нозуликсиз усуллардан бири ҳисобланади. Бу диагностик ёндашувлар орқали эндометриал рецептивлик ҳолати, васкуляризация даражаси ва имплантацияга тайёргарлик юзага чиқади.

Ультратовуш текширувининг асосий кўрсаткичлари:

1. Эндометрий қалинлиги (endometrial thickness):
 - ≥ 7 мм – рецептивлик учун минимал талаб ҳисобланади.
 - 8–12 мм ораси – имплантация учун энг мақбул қалинлик.
 - < 6 мм бўлса, рецептивлик потенциали пасайган деб ҳисобланади.
 - Қалинлик циклнинг 20–22 кунларида баҳоланади.
2. Эхоструктура:
 - “Уч қаватли” структура (trilaminar appearance) – овуляциядан олдинги рецептив эндометрийнинг классик эхобелгисидир.
 - Ҳомоген, гипоэхоген эндометрий – лютеин фазага хос ҳолат.
 - Эхогенликнинг узок давом этиши – прогестерон етишмовчилигидан далолат бўлиши мумкин.

Допплерография кўрсаткичлари:

Допплер ёрдамида эндометриални қон билан таъминловчи артериялардаги қон оқими баҳоланади:

1. Қаршилиқ индекси (Resistive Index (RI):
 - $RI < 0.6$ – яхши васкуляризация белгиси;
 - $RI > 0.8$ – қон оқимида қаршилиқ юқори, рецептивлик паст бўлиши мумкин.
2. Пульсация индекси (Pulsatility Index (PI):
 - $PI < 2.5$ – қон оқими барқарорлиги яхши.
 - Юқори PI – микросиркуляцияда нуқсонларни кўрсатади.
3. Систоло-диастолик нисбат (Systolic/Diastolic ratio (S/D):
 - $S/D < 3$ бўлиши – физиологик ва имплантацияга мос қон оқими.
 - Систолик ва диастолик фаза ўртасидаги баланс эндометрийнинг “тайёрлик даражаси”ни англатади.

УТТ ва доплер кўрсаткичлари иммуногистохимик таҳлиллар (ER, PR, VEGF, LIF) ва молекуляр биомаркерлар (НОХА10, IL-6, TGF- β ва ҳ.к.) билан ўзаро

тўлдирувчи ва кам инвазив баҳолаш имконини берадиган клиник восита сифатида ишлатилади.

Имплантацияни режалаштираётган ёки ЭКУ (IVF)да қатнашувчи беморларда бу кўрсаткичлар диагностика ва башорат қилиш учун муҳим ҳисобланади.

Эндометриал ҳолатни циклинг турли босқичларида кузатиш орқали реал вақтда репродуктив тайёргарлик даражаси баҳоланади.

Ультратовуш ва доплерография эндометриал рецептивликни баҳолашда ишончли, ноинвазив ва клиник жиҳатдан аҳамиятли усуллардан бири бўлиб, замонавий репродуктив тиббиётда ҳар томонлама комплекс баҳолаш тизимининг ажралмас қисми ҳисобланади. Бу усуллар ёрдамида овуляциядан кейинги тайёргарлик, имплантация самарадорлиги ва трофик қўллаб-қувватланиш ҳолати тўғрисида аниқ маълумотлар олиш мумкин.

ПРОГНОЗЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИК ЁНДАШУВЛАР

Имплантация — бу иммунологик, гормонал, васкуляр ва молекуляр механизмлар биргаликда иштирок этувчи ўта нозик ва мураккаб жараён бўлиб, унинг муваффақияти кўплаб омилларга боғлиқ. Фақат клиник кўрсаткичлар (цикл давомийлиги, эндометрий қалинлиги ва ҳ.к.) асосида самарали башорат қилиш етарли эмас. Шунинг учун, замонавий репродуктив тиббиётда биомаркерларга асосланган прогнозлаш моделлари муҳим аҳамият касб этади.

Прогностик аҳамиятга эга биомаркерлар ва уларнинг роллари:

LIF (Leukemia Inhibitory Factor) – камайиши:

- Имплантация жараёнида эмбрион адгезияси ва трофобласт инвазиясини бошқарувчи асосий цитокин ҳисобланади.
- Унинг экспрессияси пасайганда, эндометрий эмбрионни қабул қилишга тайёр эмас деб баҳоланади.
- IVF муваффақиятсизлиги билан LIF паст даражаси ўртасида ишончли боғлиқлик мавжуд.
- Таҳминан 2,5–3 баробаргача имплантация муваффақиятсизлиги хавфини оширади.

НОХА10 – экспрессия пасайиши:

- Эндометриал рецептивликнинг молекуляр тартибга солувчиси.
- “Decidualization” жараёни ва стромал хужайралар дифференциациясини рағбатлантиради.

- Унинг камайиши PCOS, субклиник эндометрит, ёки стресс билан боғлиқ рецептивлик нуқсонларини англантиши мумкин.
- Эмбрионни қабул қилиш қобилияти сезиларли пасаяди.

IL-6 ва IFN- γ – ошиши:

- IL-6 – яллиғланиш ҳолатининг классик маркери; стромал хужайралар тайёргарлигини пасайтиради.
- IFN- γ – Th1 иммун жавоб орқали хужайравий иммунитетни фаоллаштиради. Унинг баланссиз кўпайиши имплантацияга зарар еткази.
- Бу цитокинларнинг юқори даражаси имплантацияга қарши иммунологик реакция, хорион инвазиясининг сусайиши, ҳамда химиявий ҳомиладорликлар (биохимик йўқотишлар) хавфини оширади.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – камайиши:

- Эндометридаги микроциркуляция ва ангиогенез жараёнининг асосий бошқарувчиси.
- Камайганда васкуляризация сусаяди, хорион капиллярлари етарлича ривожланмайди.
- Бу имплантациянинг кечикиши, овуляциядан кейин эндометрийнинг тайёр эмаслиги, ёки эрта туғилишлар билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Прогнозлашнинг амалий аҳамияти:

- Беморларда биомаркер даражаларини баҳолаш орқали олдиндан хавф профили тузиш мумкин.
- ERA (Endometrial Receptivity Assay), иммуногистохимия, ва цитокин панеллари орқали индивидуал баҳолаш имкони пайдо бўлади.
- IVF цикллари режалаштиришда ёки имплантацияни оптималлаштиришда таргетли профилактика (масалан, LIF терапияси, PRP, иммуномодуляция) таклиф этилади.
- Биомаркерлар асосида автоматлаштирилган прогноз моделлари (логистик регрессия, ROC-анализ, AI) қўлланилиши мумкин.

Маркерлар асосида тузиладиган прогностик модел:

Имплантация жараёнининг самарадорлигига таъсир этувчи молекуляр ва иммунологик биомаркерларнинг клиник аҳамияти фақат уларни ажратилган даражада ўрганиш эмас, балки уларни таҳлил қилиш орқали ҳар бир бемор учун аниқ прогноз бериш имкониятини яратишдир. Буни амалга оширишда

статистик моделлаштириш, жумладан ROC-анализ ва логистик регрессия асосий ўрин тутди.

ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic analysis):

ROC-анализ биомаркерларнинг диагностик самарадорлигини баҳолашда ишлатилади. У орқали:

- Сезгирлик (sensitivity) – маркер қанчалик тез ва аниқ ҳолатни аниқлай олади;
- Спецификлик (specificity) – маркер қанчалик нотўғри “позитив” ҳолатларни инкор эта олади;
- AUC (Area Under Curve) – умумий самарадорликни кўрсатади:
 - $AUC = 1$ – идеал маркер;
 - $AUC > 0.80$ – яхши прогноз кўрсаткичи;
 - $AUC < 0.60$ – прогноз самарадорлиги паст.

Масалан, LIF экспрессияси учун ROC-анализда $AUC = 0.84$ бўлса, у IVF муваффақиятини сезиларли даражада башорат қилади.

Cut-off нуқталарни аниқлаш:

ROC-анализ орқали қийматлар оралиғидан оптимал чегара нуқтаси (cut-off) аниқланади:

- Бу нуқтадан юқори ёки паст бўлиши имплантация самарадорлиги ёки хавф борлигини кўрсатади.
- Масалан:
 - $VEGF < 120 \text{ pg/ml}$ → имплантация кечикиши эҳтимоли юқори;
 - $IL-6 > 15 \text{ pg/ml}$ → сурункали эндометрит ва химиявий ҳомиладорлик хавфи юқори.

Cut-off нуқталар асосида шифокор клиник қарор қабул қилиш имконига эга бўлади.

Logistic regression асосида башоратлаш формулалари:

Логистик регрессия (logistic regression) — натижа эҳтимолини (масалан, имплантация ёки ҳомиладорлик юзага келишини) ҳисоблаш учун ишлатиладиган математик усул. У бир ёки бир нечта биомаркер асосида қуйидаги формулани яратади:

$$P = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_n \cdot X_n)})$$

Бу ерда:

- P – имплантация эҳтимоли (% ифодада),
- X_1, X_2, \dots, X_n – биомаркерлар (масалан, LIF, IL-6, VEGF ва х.к.),

- β_1, β_2, \dots – уларнинг таъсир коэффициентлари.

Масалан:

$$P = 1 / (1 + e^{-(-2.1 + 0.03 \cdot LIF - 0.07 \cdot IL6 + 0.02 \cdot VEGF)})$$

☞ Бу формула ёрдамида ҳар бир беморда имплантация эҳтимоли аниқ %да ҳисобланади.

Индивидуал хавф профилини тузиш:

Юқоридаги прогнозлаш моделларидан келиб чиқиб:

- Ҳар бир бемор учун индивидуал хавф картаси шакллантирилади;
- Ҳар бир биомаркернинг баҳоси ва таҳлили клиник маълумотлар билан қўшилади;
- Бунда:
 - Паст хавфли беморлар – табиий цикл ёки енгил стимуляция;
 - Ўрта хавфли беморлар – антиоксидант терапия, PRP;
 - Юқори хавфли беморлар – ERA тест, иммуномодуляторлар ва қўшимча коррекцион ёндашувлар таклиф этилади.

Биомаркерлар асосида тузиладиган прогнозлаш моделлари орқали:

- Имплантация ёки IVF муваффақияти соний аниқликда башорат қилинади;
- Диагностика персоналлаштирилган тарзда амалга оширилади;
- Даволаш индивидуал хавф профилига қараб йўлга қўйилади;
- Репродуктив самарадорлик кўп баробар ошади, ортиқча даво ва IVF цикллари камайди.

Цитокин ва рецепторлар асосида индивидуал хавф профили тузиш

Имплантация жараёнининг муваффақияти фақат анатомик ва гормонал омиллар эмас, балки молекуляр, иммунологик ва микробиологик омилларга ҳам бевосита боғлиқ. Шу сабабли, репродуктив дисфункцияни аниқлаш ва прогнозлаш учун цитокинлар, гормонал рецепторлар ва микробиота ҳолати асосида индивидуал хавф профили тузиш замонавий, самарали ва персоналлаштирилган ёндашув ҳисобланади.

Имплантация муваффақиятсизлигига олиб келувчи асосий биологик дисбаланслар:

1. Цитокинлар дисбаланси:

- IL-6 ↑ – яллиғланишни кучайтиради, стромал хужайралар рецептивлигини пасайтиради;

- IFN- γ \uparrow – Th1 имун жавобини кучайтириб, хорион инвазиясини тўхтатади;
- TNF- α \uparrow – юқори даражада эмбрионни қабул қилиш жараёнига салбий таъсир кўрсатади, микросиркуляцияни бузади.

Бу ҳолатларда эндометрида яллиғланиш фонида трофобласт инвазияси ва адгезия самарасиз кечиши мумкин.

2. Гормонал рецепторлар дисэкспрессияси:

- ER (Estrogen receptor) – эндометрий пролиферациясини бошқаради. Етарли даражада бўлмаса – эндометрий етарлича қаватланмайди.
- PR (Progesterone receptor) – рецептивликни шакллантиради. Агар экспрессия пасайган бўлса – имплантация учун тайёрлик сусаяди.
- ER \uparrow / PR \downarrow дисбаланси – рецептивликнинг сустлиги, циклнинг лютеин фазасида нуқсон.

3. Микробиота дисбиози:

- Lactobacillus \downarrow – ҳимоячи флора камайса, эндометрит, патоген колонизация ва яллиғланиш кучаяди;
- Gardnerella, Atopobium, Prevotella \uparrow – анаэроб патогенлар имплантацияни тўхтатувчи локал имун реакцияни келтириб чиқаради.

Индивидуал хавф профилини баҳолаш параметрлари:

1. Биомаркерлар даражаси:
– IL-6, IFN- γ , TNF- α , VEGF, NOXA10, LIF, ER/PR даражалари нормадан паст ёки юқори бўлишига қараб баҳоланади.
2. Гистологик ва эхографик маълумотлар:
– Эндометрий қалинлиги, “3-қаватли” структура, доплер бўйича қон оқими, гистологиядаги яллиғланиш белгилари (плазма ҳужайралар, строма фиброз).
3. Экспрессия вақти (цикл фазаларига боғлиқ):
– Биомаркерлар овуляциядан олдин ёки кейин максимал бўлади. Нотўғри вақтда экспрессия паст бўлса – рецептивликнинг аниқлигини йўқотади.
4. Анамнездеги ЭКУ ёки табиий ҳомиладорлик муваффақиятсизликлари:
– Бир ёки бир неча имплантация муваффақиятсизлиги ҳолатлари индивидуал хавфни оширади ва фонув дисбалансга ишора бўлиши мумкин.

Натижаларни интерпретация қилиш ва индивидуаллаштириш:

Ҳар бир бемор учун ушбу параметрлар асосида хавф профили тузилади, масалан:

Параметр	Натижа	Хавф баҳоси
IL-6	18 pg/ml (↑)	Юқори
PR	↓	Ўртача
Doppler RI	0.85 (↑)	Юқори
LIF	↓	Юқори
IVF анамнези	2 марта имплантация бўлмаган	Юқори

Ушбу ҳолатда бемор юқори хавф гуруҳи деб баҳоланади ва мутахассис унинг учун индивидуал профилактика ва даво режасини тузади.

Клиник аҳамияти:

- Рецептивликни яхшилаш учун PRP-терапия, иммуномодуляция, фолликулли стимуляция ёки ERA тест асосида эмбрион трансфери вақти танланади.
- Патоген микробиота аниқланса – антибиотикотерапия + пробиотик курс билан тиклаш чоралари кўрилади.
- Гормонал дисбаланс ҳолатларида – гормонал терапия (E2/PR қўллаш ёки миқдорини оптималлаш).

Индивидуал хавф профили — бу клиник, молекуляр, иммунологик ва эхографик маълумотларни тўплаган ҳолда беморнинг имплантация жараёнидаги хавф даражасини баҳолаш воситасидир. Ушбу ёндашув персоналлаштирилган репродуктив тиббиётнинг марказида туриб, самарадорликни аниқ прогностик асосда ошириш имконини беради.

Персоналлаштирилган терапия: пробиотиклар, иммуномодуляторлар, гормонал тайёргарлик

Имплантация жараёни ва ҳомиладорликка тайёргарликда ҳар бир аёлнинг индивидуал ҳолати — гормонал, иммунологик ва микробиологик баланси ҳисобга олиниши керак. Шу мақсадда замонавий репродуктив тиббиётда персоналлаштирилган терапевтик ёндашувлар кенг қўлланилмоқда. Улар молекуляр таҳлиллар, клиник тарих ва биомаркерлар асосида танланади.

1. Гормонал тайёргарлик: эндометриайни “қайта ишга тушириш”

а) Прогестерон терапияси (вагинал/инъекцион):

- Мақсад: PR (прогестерон рецептор) экспрессиясини мослаштириш, лютеин фаза тайёргарлигини таъминлаш.
- Шакллари:
 - Вагинал суппозиторийлар,
 - Мушак ичи инъекциялар (узоқ таъсирда).
- Кўрсатмалар: PR↓, ERA тестда “сушт рецептивлик”, IVFдан олдин эндометриал мослашув зарурати.

b) Орал контрацептивлар билан “рестарт” терапия:

- Мақсад: эндометриал “стимулированная перезагрузка”, яъни тўлиқ циклни қайта ташкил этиш.
- Комбинирланган ОКлар циклни қайта бошлаш ва янги рецептор экспрессиясини кўллаб-қувватлаш учун ишлатилади.
- Кўрсатмалар: сурункали эндометритдан кейинги ҳолатлар, эхоструктурадаги аномалиялар.

c) Эстроген-гестаген комбинациялари:

- Мақсад: ER ва PR экспрессиясини тиклаш, фазалар ўртасидаги гормонал мувозанатни барқарорлаштириш.
- Эстроген – эндометриални қалинлаштириш ва пролиферация учун,
- Прогестерон – рецептивлик ва “decidualization” учун зарур.
- Кўрсатмалар: thin endometrium, post-ОК therapy, ERA дисбаланс ҳолатлари.

2. Иммуномодуляторлар: яллиғланиш ва иммун жавобни мослаштириш

a) Табiiй иммунорегуляторлар:

- Интерферон α/γ , полиоксидоний – Th1/Th2 балансни тиклаш ва сушт яллиғланишни камайтиришга қаратилган.
- Механизм: цитокинлар (IFN- γ , IL-6) дисбаланси, субклиник эндометрит, иммун тананинг эмбрионга жавобини мувозаналаш.

b) Антиоксидант терапия:

- Витамин D – иммун модуляция, PR экспрессияни яхшилаш;
- Витамин E – антиоксидант ҳимоя ва эндометриал барқарорлик;
- Омега-3 кислоталари – яллиғланишни сушлаштирувчи ЕРА/ДНА таъсири.

Бу воситалар репродуктив микросиркуляцияни яхшилаш, трофик таъминотни оптималлаштириш ва ноқулай муҳитни бартараф этишга хизмат қилади.

3. Пробиотик ва микробиом коррекцияси: рецептив муҳитни сақлаш

a) *Lactobacillus crispatus*, *L. rhamnosus*:

- Функцияси: вагинал ва эндометриал муҳитда рНни кислоталигича ушлаб туриш, патогенлар тарқалишини чеклаш.
- Фойдаси: дисбиоз ва эндометрит хавфини камайтиради, рецептивликни яхшилади.

b) Интравагинал пробиотик курслар:

- Таркибида – тирик бифидо ва лактофлора, шунингдек, қўшимча пребиотик моддалар;
- Мақсад: эндометриални микроэкологияни мослаштириш;
- Кўрсатмалар: гарднереллез, анаэроб дисбиоз, иммунитет пасайиши, IVF олдидан тайёргарлик.

c) Кўмакчи воситалар:

- Prebiotics (инулин, олигофруктоза) – лактофлорани кўллаб-қувватлаш;
- рН-контроль гельлар – патоген колонизацияни чеклаш.

Комплекс терапия модели:

Диагноз / муаммо	Мос терапевтик ёндашув
PR↓ / прогестерон етишмовчилиги	Прогестерон терапияси (вагинал / ИМ)
ER/PR дисбаланси	Эстроген-гестаген комбинациялари
IL-6↑, IFN-γ↑	Интерферон / тималин / антиоксидант терапия
Микробиота дисбиози	Интравагинал пробиотиклар + prebiotics
Имплантиция муваффақиятсизлиги	PRP, ERA тест, гормонал ва иммун модулли даво

Персоналлаштирилган терапия — бу “ҳаммага бир хил” эмас, балки анализлар, таърих, микробиота ва биомаркерларга асосланган ҳолда тузиладиган индивидуал даво режасидир. Бу ёндашув орқали:

- Имплантиция ва ҳомиладорлик эҳтимоли ошади;
- IVF цикллари сони камаёди;
- Беморда ортиқча оромсизлик, маблағ ва вақт исрофининг олди олинади.

Периконцепцион тайёргарлик ва профилактик тавсиялар

Периконцепцион давр — бу ҳомиладорлик бошланишидан олдинги 3–6 ойлик тайёргарлик даври бўлиб, унинг мақсади аёлнинг жисмоний, гормонал,

иммунологик ва репродуктив муҳитини имплантация ҳамда ҳомиладорликка эҳтимол қадар тайёр ҳолатга келтиришдир.

Замонавий репродуктив тиббиётда мазкур давр “ҳаётий ҳомиладорликни режалаштириш ойнаси” сифатида қаралади, чунки шу вақтда бажарилган тўғри текширувлар ва коррекциялар орқали IVF ёки табиий ҳомиладорлик муваффақиятини 30–50% гача ошириш мумкин.

Периконцепцион даврда тавсия этиладиган асосий тадбирлар:

1. Биомаркерлар таҳлили (21–23 кунларда):

Текшириладиган молекуляр маркерлар:

- LIF (Leukemia Inhibitory Factor): эмбрион адгезиясининг маркери;
- HOXA10: рецептив эндометрийнинг генетик кўрсаткичи;
- VEGF: васкуляризация ва эндометриал трофика учун муҳим фактор;
- Цитокинлар (IL-6, IFN- γ , TNF- α): яллиғланиш ҳолатини баҳолайди.

Текшириш вақти: циклнинг 21–23 кунлари, яъни лютеин фазанинг юқори нуктасида.

Аҳамияти: рецептивлик ҳолатини баҳолаш, имплантацияни прогнозлаш, индивидуал даво режасини танлаш имконини беради.

2. Қон ва микробиом ҳолатини оптималлаштириш:

а) Қон таҳлиллари:

- Гормонлар (FSH, LH, E2, PRL, TSH),
- Ҳомиладорлик учун муҳим витаминлар (D, B9 – фолий кислотаси),
- Қон қон айланиш ва гемоглобин кўрсаткичлари.

б) Микробиом таҳлили:

- Вагинал ва эндометриал PCR/NGS таҳлиллар орқали:
 - *Lactobacillus crispatus/iners* даражаси;
 - *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* каби патогенлар;
 - Disbiosis индексини аниқлаш (МБИ).

Коррекция усуллари:

- Пробиотик терапия (интравагинал + перорал),
- Антибиотик ва антифунгал курслар (керак бўлса),
- Озиқ моддалар билан тўйинтириш.

3. Гормонал мувозанатни баҳолаш ва мос тайёргарлик:

а) Прогестерон/Эстроген баланси:

- Прогестерон (21–23 кунларда) – эндометрий рецептивлиги учун;

- Эстроген (3–5 кунларда) – эндометрий пролиферацияси учун.

б) Коррекция:

- Прогестерон терапияси – лютеин фазани қўллаб-қувватлаш;
- Комбинирланган эстроген-гестаген терапия – ER/PR экспрессияни тиклаш;
- Орал контрацептивлар билан эндометриал “рестарт” – циклни оптималлаштириш.

4. Ҳаёт тарзи, нутритив ва психоэмоционал тайёргарлик:

а) Стрессни камайтириш:

- Йўлга қўйилган уйқу режими, автотренинг, психотерапевтик ёрдам;
- Кортизол даражасини назорат қилиш (зарур ҳолларда).

б) Овқатланиш ва нутритив қўллаб-қувватлаш:

- Фолий кислотаси (400–800 мкг/кун) – нейрал найча нуқсонларини олдини олиш;
- Витамин D (1000–2000 IU/кун) – PR экспрессия, иммун баланси учун;
- Омега-3 кислоталари – яллиғланишни камайтириш ва қон айланишни яхшилаш;
- Темир, цинк, селен – антиоксидант ҳимоя ва хужайравий иммунитетни қўллаб-қувватлаш.

Периконцепцион тайёргарлик бу шунчаки “ҳомиладорликни кутиш” эмас, балки аниқ биомаркерлар, гормонал, микробиологик ва иммунологик маълумотларга асосланган репродуктив тайёргарлик стратегиясидир. Ушбу босқичда тўғри ташҳис ва индивидуал ёндашув орқали:

- Имплантация самарадорлиги юқори даражага чиқади;
- IVF цикллари сони камаяди;
- Ҳомиладорлик муваффақиятли кечишига замин яратилади.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР ВА КЛИНИК АЛГОРИТМЛАР

Эндометрий дисфункцияси сабабли юзага келаётган бепуштлик ҳолатларини тўғри ва тезкор аниқлаш мақсадида қуйидаги клиник ва лаборатор диагностик босқичлар тавсия этилади:

I. Клиник скрининг:

- Репродуктив ёшдаги аёлларда ≥ 12 ой мобайнида ҳомиладорлик рўй бермаслиги;

- ЭКУ муваффақиятсизликлари (≥ 2 цикл);
- Аднексал патологиясиз, гормонал циклинг сақланган ҳолатида.

II. Эндометрий ҳолатини баҳолаш:

- Трансвагинал УЗИ – эндометрий қалинлиги ва эхоструктураси (≥ 7 мм ва “3-қаватли” тузилиш – рецептивлик мезони);
- Допплер – uterine artery RI, PI (≤ 0.60) имплантация учун қулай вазиятни кўрсатади;
- Эндометриал биопсия – иммуногистохимик таҳлиллар учун.

III. Биомаркерлар таҳлили:

- LIF, NOXA10, VEGF – ИГХ ва ПЦР орқали;
- IL-6, IFN- γ , TNF- α – ELISA ёки ПЦР;
- ER/PR – рецептор экспрессиясини баҳолаш.

Имплантация маркерларини баҳолаш ва интерпретация қилиш жараёни

Маркер номи	Нормада	Дисфункцияда	Аҳамияти
LIF	юқори экспрессия	паст ёки йўқ	имплантацияни бошловчи сигнал
NOXA10	2–3+ (ИГХда)	0–1+	эндометриал тайёргарлик
VEGF	васкуляризация сақланган	сусайган	хорион инвазияси
IL-6	< 5 пг/мл	> 10 пг/мл	яллиғланиш маркери
IFN- γ	< 10 пг/мл	> 15 пг/мл	Th1 дисбаланс
ER/PR	юқори/балансланган	PR↓, ER↑	гормонал носозлик

Маркерлар асосида ЭКУга тайёргарлик алгоритми

1-қадам. Умумий репродуктив баҳолаш

Овуляция, тухум йўллари ва сперма ҳолати текширилади.

2-қадам. Эндометриал текширув

УЗИ, биопсия ва доплер орқали эндометрийнинг морфологик ва гемодинамик ҳолати баҳоланади.

3-қадам. Биомаркерлар таҳлили

BCL6, CXCL13, ZBTB16 (ёки NOXA10, IL-6, VEGF, ER/PR) каби маркерлар асосида рецептивлик ва иммун ҳолат баҳоланади.

4-қадам. Индивидуал тайёргарлик

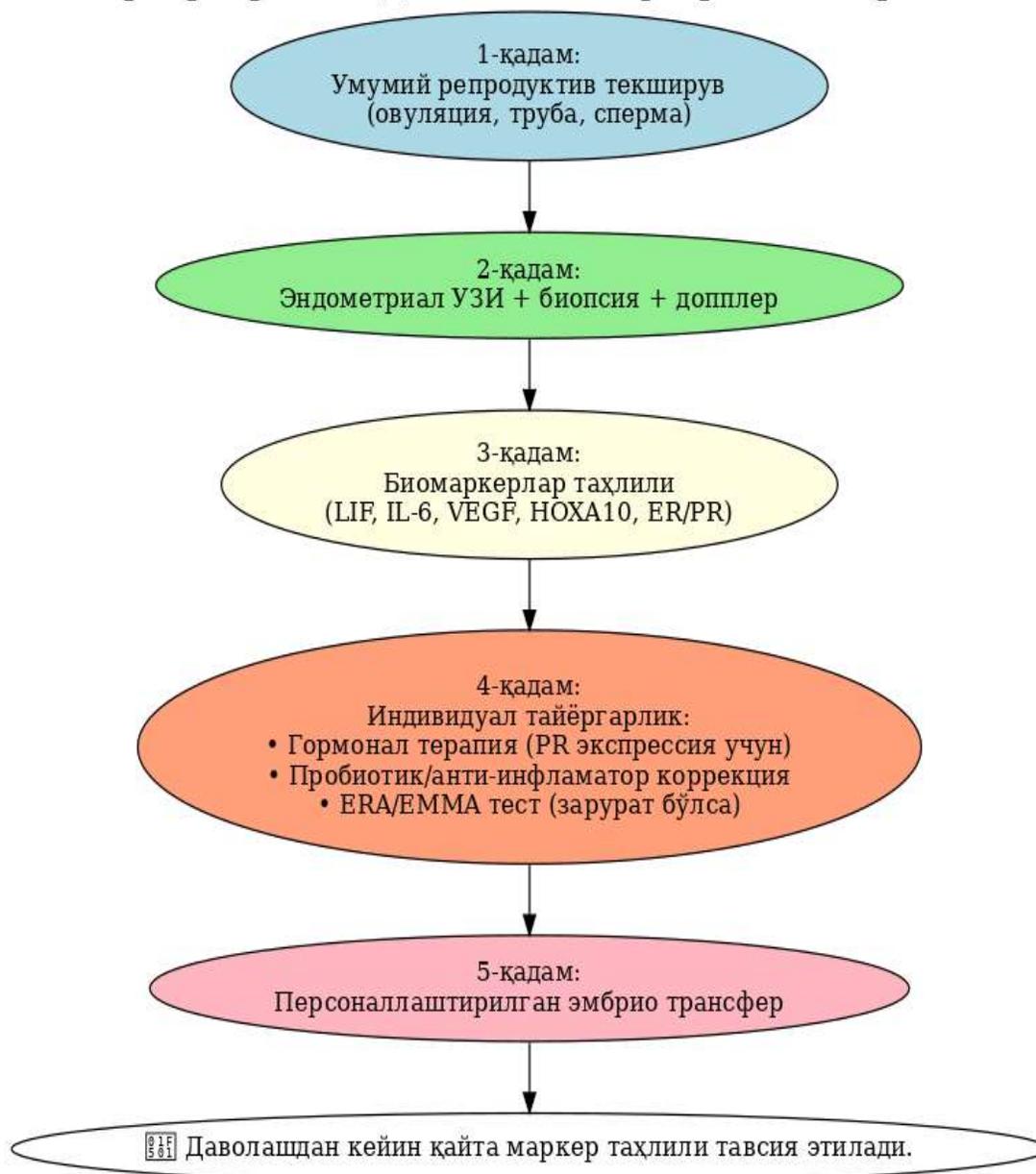
Маркерларга караб гормонал терапия, иммуномодуляция, PRP ёки ERA/EMMA тестлар тавсия этилади.

5-қадам. Персоналлаштирилган эмбрио трансфер

Имплантация учун энг мақбул вақтда трансфер амалга оширилади.

Эслатма: Даволашдан сўнг маркерларни қайта таҳлил қилиш тавсия этилади.

Маркерлар асосида ЭКУга тайёргарлик алгоритми



ШАХСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

Шахсий тадқиқотнинг мақсади – эндометриал дисфункция билан боғлиқ бепуштлиқ ҳолатларида имплантация жараёнига таъсир этувчи биомаркерлар BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 нинг клиник-диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш, ушбу маркерлар асосида индивидуал хавф профили ва прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш ҳамда персоналлаштирилган терапевтик алгоритмларни жорий этиш имкониятларини баҳолашдан иборат бўлди.

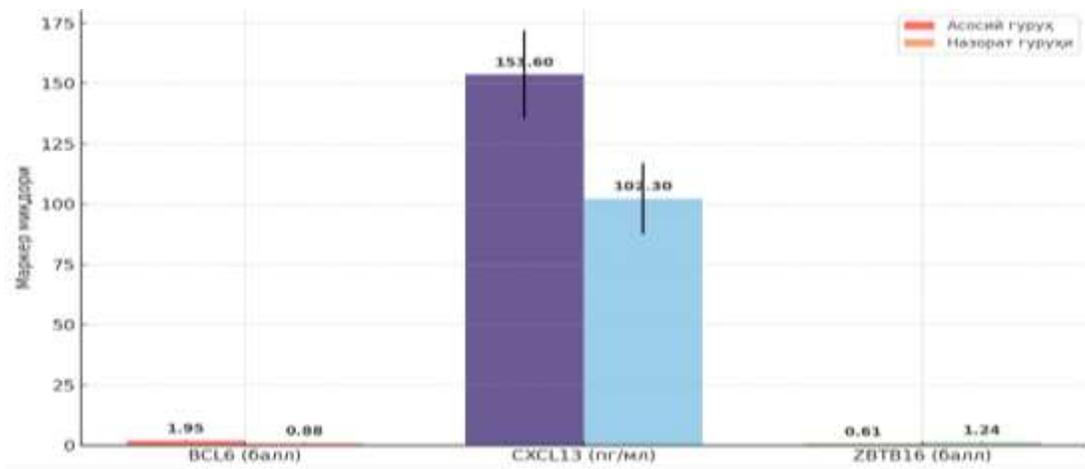
Тадқиқот доирасида жами 80 нафар репродуктив ёшдаги (ўртача ёш – $32,0 \pm 4,8$) аёл иштирок этди. Улар асосий ($n=50$) ва назорат ($n=30$) гуруҳларига ажратилди. Асосий гуруҳга идиопатик бепуштлиқ ва эндометриал дисфункция ташхиси қўйилган аёллар, назорат гуруҳига эса табиий ҳомиладорликка эришган, нормал гистологик ва эхографик эндометрийга эга аёллар киритилди.

Барча иштирокчиларда менструал циклниң лютеин фазасида (20–23 кунлар) имплантацияга оид BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 биомаркерлари баҳоланди. Маркерлар даражаси эндометриал биопсия намуналарида ИГХ (иммуногистохимия) усули орқали аниқланди.

Тадқиқот натижалари, BCL6 маркер экспрессияси асосий гуруҳда юқори даражада аниқланди ($1,95 \pm 0,22$ балл), назорат гуруҳида эса паст ($0,88 \pm 0,17$ балл) ($p < 0,01$). Бу ҳолат субклиник эндометрит ва прогестерон қаршилиги (PR resistance) билан боғлиқ бўлиб, имплантация жараёнига тўсқинлик қилувчи асосий механизмлардан бири эканлигини кўрсатади.

CXCL13 маркер даражаси асосий гуруҳда $153,6 \pm 18,2$ пг/мл ни ташкил қилди, назоратда эса $102,3 \pm 14,7$ пг/мл ($p < 0,01$). CXCL13 – В-хужайра хемотаксисига масъул цитокин бўлиб, унинг юқори даражаси эндометрийда иммун фаолликнинг ошганини ва имплантацияга нохуш муҳит яратилишини кўрсатади.

ZBTB16 (PLZF) маркери экспрессияси асосий гуруҳда $0,61 \pm 0,09$ балл даражасида қайд этилди, назорат гуруҳида эса $1,24 \pm 0,15$ балл ($p < 0,01$). Бу ҳолат стромал дифференциация ва децидуализация жараёнидаги кечикиш ёки етишмовчиликни билдиради (1-расм).



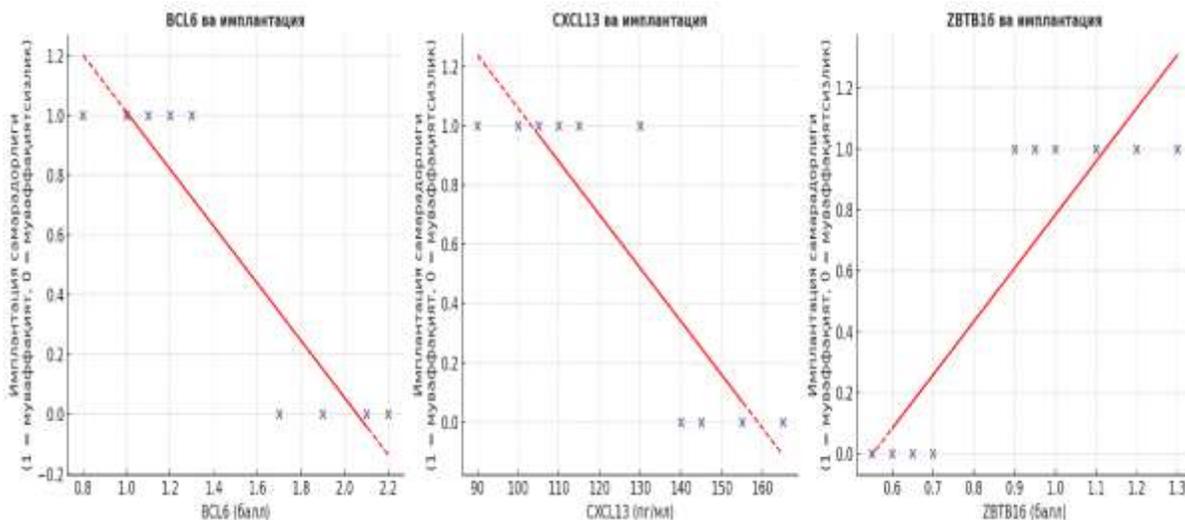
1-расм. Тадқиқотга киритилган аёлларда имплантацияга оид маркерлар миқдор даражалари (\pm SD)

Имплантация жараёни самарадорлиги билан маркерлар экспрессия даражалари ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш мақсадида корреляцион таҳлил ўтказилди. Корреляцион таҳлил натижалари қуйидагиларни кўрсатди:

BCL6 экспрессияси ва имплантация самарадорлиги ўртасида кучли тескари корреляция аниқланди ($r = -0.71$; $p < 0.01$), бу эса мазкур маркернинг юқори даражада бўлиши имплантация жараёни муваффақиятининг пасайиши билан боғлиқлигини тасдиқлайди. Ушбу ҳолат BCL6'нинг прогестерон қаршилиги ва субклиник яллиғланиш ҳолатлари билан чамбарчас боғлиқ патогенетик ролини кўрсатади.

CXCL13 даражаси ва имплантация самарадорлиги ўртасида ўрта даражадаги тескари корреляция кузатилди ($r = -0.59$; $p < 0.01$), бу иммунологик фаолликнинг ортиши ва хорион-эндо метрий ўзаро таъсирининг бузилиши орқали имплантацияга нохуш муҳит яратилиши мумкинлигини англатади.

ZBTB16 (PLZF) экспрессияси ва имплантация муваффақияти ўртасида ўрта даражадаги мусбат корреляция қайд этилди ($r = +0.64$; $p < 0.01$), яъни мазкур маркернинг юқори даражада бўлиши эндометриал строманинг децидуализацияга тайёрлиги ва имплантацияга қулай шароит яратилиши билан боғлиқлигини кўрсатади (2-расм).



2-расм. Тадқиқотга киритилган аёлларда маркерлар билан имплантация самардорлиги ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Имплантация жараёни самардорлигини прогнозлашда BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 маркерларининг диагностикаҳамияти ROC-анализ орқали баҳоланди. Ушбу таҳлил ҳар бир маркер учун оптимал cut-off нуқталарини, шунингдек сезгирлик (Se) ва махсуслик (Sp) кўрсаткичларини аниқлаш имконини берди: BCL6 учун cut-off нуқта – 1.4 услубий балл даражасида белгиланди. Ушбу чегарадан юқори экспрессия даражаси бўлган ҳолларда имплантация муваффақиятсизлиги хавфи юқори бўлиб, 80% сезгирлик ва 78% махсуслик билан прогноз қилинди. Бу ҳолат BCL6'нинг прогестерон қаршилиги ва субклиник эндометритни ақс эттирувчи ишончли диагностик биомаркер сифатидаги ролини тасдиқлайди.

CXCL13 учун cut-off нуқта – 140 пг/мл даражасида аниқланди. Ушбу даражадан юқори қийматлар иммун жавоб фаоллиги ортиши ва хорионнинг эндометрий томонидан қабул қилинишидаги муаммолар билан боғлиқ бўлиб, имплантация муваффақиятсизлиги хавфини кўрсатади.

ZBTB16 учун cut-off нуқта – 0.75 услубий балл сифатида баҳоланди. Бу чегарадан паст экспрессия даражаси эндометрий стромасининг децидуализация ва имплантацияга тайёргарлик даражаси етишмовчилиги билан боғлиқ бўлиб, имплантация муваффақиятсизлигининг ишончли маркери сифатида намоён бўлади.

Хулоса қилиб айтиш лозимки, BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 биомаркерлари имплантация жараёнидаги функционал ҳолатни баҳолашда ишончли кўрсаткичлар сифатида намоён бўлади. Ушбу маркерлар экспрессияси ва

даражалари асосида индивидуал хавф профилини шакллантириш, шунингдек имплантация самарадорлигини прогнозлаш мумкин. ROC таҳлиллари мазкур биомаркерларнинг диагностик қийматини тасдиқлаб, уларни аёлларда имплантация муваффақиятини прогнозлаш ва персоналлаштирилган терапияни танлашда самарали восита сифатида қўллаш имкониятини кўрсатди. Шу боисдан, BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 биомаркерларини клиник амалиётга жорий этиш орқали ЭКУ (IVF) муваффақиятини ошириш, имплантация жараёнини оптималлаштириш ва даволаш харажатларини қисқартиришга эришиш мумкин.

ИЖТИМОЙ ВА ИҚТИСОДИЙ САМАРАДОРЛИК

Шахсий тадқиқот натижалари асосида эндометрий дисфункция билан боғлиқ бепуштлиқ ҳолатларида BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 биомаркерларига асосланган ташхислаш ва прогнозлаш усулларини амалиётга жорий этиш клиник, ижтимоий ва иқтисодий жиҳатдан юқори самарадорликка эга эканлиги аниқланди.

Ижтимоий самарадорлик қуйидагиларда намоён бўлади:

Имплантация жараёнига таъсир қилувчи субклиник патологик ўзгаришларни (прогестерон қаршилиги, иммун фаолликнинг ошиб кетиши, децидуализация камчиликлари) BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 биомаркерлари орқали барвақт аниқлаш имкони пайдо бўлади. Бу аёлларда шахсий хавф профилини шакллантириш ва репродуктив режаларни индивидуаллаштириш имконини яратади.

Яллиғланиш ва иммун дисбаланс ҳолатларини танловли даволаш (иммуномодуляторлар, PRP, гормонал коррекция, пробиотик терапия) орқали узок муддатли бепуштлиқ, эҳтимолий ЭКУ муваффақиятсизлиги ва психоэмоционал стресснинг олди олинади.

Аёлларда ҳомиладорликка тайёрлик даражасини молекуляр даражада баҳолаш орқали оилавий барқарорликни таъминлаш, оналикни тиклаш ва ижтимоий қаноатланишни оширишга эришилади.

Иқтисодий самарадорлик қуйидагилардан иборат:

ROC-анализ ва cut-off қийматлари асосида юқори хавфли гуруҳларни саралаш орқали IVF, ИКСИ ва бошқа қимматбаҳо репродуктив технологияларга эҳтиёж қисқаради. Бу тиббий харажатларни мақсадли йўналтиришга хизмат қилади.

$BCL6 > 1.4$ балл, $CXCL13 > 140$ пг/мл, $ZBTB16 < 0.75$ балл қийматлари асосида индивидуал даво тактикаларини танлаш орқали ҳар бир бемор учун 1 500 000 –2 500 000 сўм атрофида харажат тежамкорлиги таъминланади.

Ташхислаш ва даволашнинг маркерларга асосланган шахсийлаштирилган модели ЭКУ цикллари сонини қисқартириб, умумий тиббий самарадорлик ва репродуктив натижаларни яхшилашга олиб келади.

Хулоса қилиб айтганда, эндометрий дисфункция билан боғлиқ бепуштликни ташхислаш, прогнозлаш ва даволашда $BCL6$, $CXCL13$ ва $ZBTB16$ каби инновацион маркерларни жорий этиш орқали ижтимоий барқарорлик, оналикни таъминлаш ва иқтисодий тежамкорликка эришиш мумкин бўлади.

ХУЛОСАЛАР

Шахсий тадқиқот натижаларига асосан, эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепуштлик ҳолатларида имплантация жараёнини баҳолаш ва прогнозлашда $BCL6$, $CXCL13$ ва $ZBTB16$ маркерларининг юқори клиник-диагностик ва прогностик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди.

Хусусан: $BCL6$ экспрессиясининг ошиши, $CXCL13$ даражасининг ортиши ва $ZBTB16$ экспрессиясининг пасайиши имплантация муваффақиятига салбий таъсир этувчи асосий патогенетик омиллар сифатида намоён бўлди. Корреляцион таҳлил натижаларида $BCL6$ ва $CXCL13$ маркерлари билан имплантация самарадорлиги ўртасида кучли тесқари боғлиқлик ($r = -0.71$ ва -0.59), $ZBTB16$ билан эса ўрта даражадаги мусбат боғлиқлик ($r = +0.64$) қайд этилди.

ROC-анализ натижаларига кўра, $BCL6$ (>1.4 балл, $AUC \approx 0.89$), $CXCL13$ (>140 пг/мл, $AUC \approx 0.86$) ва $ZBTB16$ (<0.75 балл, $AUC \approx 0.88$) маркерлари имплантация самарадорлигини ишончли прогнозлаш имконини берадиган юқори прогностик қийматга эга маркерлар сифатида тасдиқланди.

Илк бор мазкур тадқиқот доирасида $BCL6$, $CXCL13$ ва $ZBTB16$ экспрессиясига асосланган ҳолда индивидуал хавф профили ва имплантация прогнозлаш модели ишлаб чиқилди, бу эса шахсийлаштирилган даво тактикасини белгилашда муҳим аҳамиятга эга.

Иммуногистохимик таҳлиллар ($BCL6$, $ZBTB16$), цитокин-аналитик усуллар ($CXCL13$) ва ROC-анализлардан фойдаланган ҳолда эндометрий рецептивлик

ва децидуализация ҳолати комплекс тарзда баҳоланди, репродуктив функциянинг объектив кўрсаткичлари аниқланди.

Имплантация маркерлари асосида ишлаб чиқилган диагностик–прогностик ёндашув амалиётга жорий этилганда, шахсийлаштирилган терапия (гормонал коррекция, иммуномодуляторлар, пробиотиклар) орқали ЭКУ муваффақиятини ошириш, имплантация самарадорлигини яхшилаш ва даволаш самарадорлигини юқори даражага олиб чиқиш мумкинлиги исботланди.

Ушбу инновацион ёндашув — профилактик индивидуал баҳолашни жорий этиш, имплантация муваффақиятсизлиги хавфини эрта прогнозлаш ва репродуктив имкониятларни тиклашга қаратилган мақсадли стратегик модел сифатида тавсия этилади.

Адабиётлар рўйхати

1. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(5):706-719. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.
2. Козырева Е. В. и др. Эффективный молекулярный метод оценки тяжести дисфункции эндометрия при бесплодии и невынашивании беременности //Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 58-65.
3. Митрелис Р. Ю. и др. Хронический эндометрит в развитии аномальных маточных кровотечений, эндометриальной дисфункции и других нарушений репродукции (обзор литературы) //Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5. – №. 3. – С. 27-38.
4. Оразов М. Р. и др. Тайны репродуктивных неудач:«тонкий» эндометрий //Репродуктивная медицина. – 2018. – №. 2. – С. 7-17.
5. Козырева Е. В., Давидян Л. Ю. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 4. – С. 444-444.
6. Мотовилова Т. М. и др. Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия»(обзор литературы) //Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26. – №. 7. – С. 403-410.

7. Кузнецова И. В., Успенская Ю. Б., Коваленко М. А. Опыт применения гидролизата плаценты человека при лечении эндометриальной дисфункции //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2014. – Т. 1. – №. 1. – С. 22-24.
8. Пономаренко К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе //Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – №. 4. – С. 90-97.
9. Мелкозерова О. А. и др. Ультроструктурная и морфологическая характеристика тканевой рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами //Уральский медицинский журнал. 2017. Т. 152, № 8. – 2017.
10. Pathare ADS, Loid M, Saare M, Gidlöf SB, Zamani Esteki M, Acharya G, Peters M, Salumets A. Endometrial receptivity in women of advanced age: an underrated factor in infertility. Hum Reprod Update. 2023 Nov 2;29(6):773-793. doi: 10.1093/humupd/dmad019.
11. Shukurov F.I., Aiupova F.M. Role of adjuvant hormonal therapy in restoring reproductive function in women after endosurgical treatment of ovarian follicular cysts // Gynecology. - 2021. - Vol. 23. - N. 1. - P. 68-72. <https://doi:10.26442/20795696.2021.1.200441>.
12. Yang T, Zhao J, Liu F, Li Y. Lipid metabolism and endometrial receptivity. Hum Reprod Update. 2022 Nov 2;28(6):858-889. doi: 10.1093/humupd/dmac026. PMID: 35639910.
13. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum Reprod Update. 2006 Nov-Dec;12(6):731-46. doi: 10.1093/humupd/dml004. Epub 2006 Sep 18. PMID: 16982667.
14. Wang L, Lv S, Mao W, Pei M, Yang X. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility. Gynecol Endocrinol. 2020 Oct;36(10):917-921. doi: 10.1080/09513590.2020.1727433.
15. Saad-Naguib MH, Kenfack Y, Sherman LS, Chafitz OB, Morelli SS. Impaired receptivity of thin endometrium: therapeutic potential of mesenchymal stem cells. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 25;14:1268990. doi: 10.3389/fendo.2023.1268990.
16. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct 26;13:1020827. doi: 10.3389/fendo.2022.1020827.

17. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Feb;34(2):167-177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8.
18. Garg A, Zielinska AP, Yeung AC, Abdelmalak R, Chen R, Hossain A, Israni A, Nelson SM, Babwah AV, Dhillon WS, Abbara A. Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Nat Rev Endocrinol.* 2024 Mar;20(3):149-167. doi: 10.1038/s41574-023-00921-5.
19. Mukherjee N, Sharma R, Modi D. Immune alterations in recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2023 Feb;89(2):e13563. doi: 10.1111/aji.13563.
20. Chadchan SB, Singh V, Kommagani R. Female reproductive dysfunctions and the gut microbiota. *J Mol Endocrinol.* 2022 Aug 4;69(3):R81-R94. doi: 10.1530/JME-21-0238.
21. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021 Jun;115(6):1416-1423. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.010.
22. Esfandyari S, Elkafas H, Chugh RM, Park HS, Navarro A, Al-Hendy A. Exosomes as Biomarkers for Female Reproductive Diseases Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 22;22(4):2165. doi: 10.3390/ijms22042165.
23. Sun X, Ma X, Yang X, Zhang X. Exosomes and Female Infertility. *Curr Drug Metab.* 2019;20(10):773-780. doi: 10.2174/1389200220666191015155910.
24. Jia M, Wang J, Lin C, Zhang Q, Xue Y, Huang X, Ren Y, Chen C, Liu Y, Xu Y. Hydrogel Strategies for Female Reproduction Dysfunction. *ACS Nano.* 2024 Nov 5;18(44):30132-30152. doi: 10.1021/acsnano.4c05634.
25. Hong IS. Endometrial stem/progenitor cells: Properties, origins, and functions. *Genes Dis.* 2022 Aug 31;10(3):931-947. doi: 10.1016/j.gendis.2022.08.009.
26. Jiang NX, Li XL. The Disorders of Endometrial Receptivity in PCOS and Its Mechanisms. *Reprod Sci.* 2022 Sep;29(9):2465-2476. doi: 10.1007/s43032-021-00629-9.
27. Palacio JR, Iborra A, Gris JM, Andolz P, Martínez P. Anti-endometrial autoantibodies in women with a diagnosis of infertility. *Am J Reprod Immunol.* 1997 Aug;38(2):100-5. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00283.x.
28. Tarín JJ, García-Pérez MA, Hamatani T, Cano A. Infertility etiologies are genetically and clinically linked with other diseases in single meta-diseases. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Apr 15;13:31. doi: 10.1186/s12958-015-0029-9.

29. Yang P, Wu Z, Ma C, Pan N, Wang Y, Yan L. Endometrial miR-543 Is Downregulated During the Implantation Window in Women With Endometriosis-Related Infertility. *Reprod Sci.* 2019 Jul;26(7):900-908. doi: 10.1177/1933719118799199.
30. Lv Q, Wang L, Luo X, Chen X. Adult stem cells in endometrial regeneration: Molecular insights and clinical applications. *Mol Reprod Dev.* 2021 Jun;88(6):379-394. doi: 10.1002/mrd.23476.