

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ОХУНОВА ШАХНОЗА БОТИРЖОН ҚИЗИ

**ЭКСТРАКОРПОРАЛ УРУҒЛАНТИРИШ ЦИКЛИДА ТАШХИСЛАШ
ВА ДАВОЛАШ ТАДБИРЛАРИНИ ГОМОЦИСТЕИН МИҚДОРИГА
БОҒЛИҚ ҲОЛДА ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Охунова Шахноза Ботиржон қизи

«Экстракорпорал уруғлантириш циклида тапхислаш ва даволаш тадбирларини гомоцистеин миқдориға боғлиқ ҳолда такомиллаштириш» 3

Охунова Шахноза Ботиржон кизи

«Совершенствование диагностических и лечебных мероприятий в цикле экстракорпорального оплодотворения в зависимости от количества гомоцистеина» 31

Ohunova Shakhnoza Botirjon kizi

«Improvement of diagnostic and therapeutic measures in the cycle of in vitro fertilization depending on the amount of homocysteine» 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ 61
List of published works.....

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ОХУНОВА ШАХНОЗА БОТИРЖОН ҚИЗИ

**ЭКСТРАКОРПОРАЛ УРУҒЛАНТИРИШ ЦИКЛИДА ТАШХИСЛАШ
ВА ДАВОЛАШ ТАДБИРЛАРИНИ ГОМОЦИСТЕИН МИҚДОРИГА
БОҒЛИҚ ҲОЛДА ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2023.3PhD/Tib3697 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва “Ziyonet” Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Садикова Дилфуза Равшанбековна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Расмий оппонентлар:

Курбанов Жахонгир Жамолович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази

Диссертация химояси Тошкент давлат тиббиёт университети хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Х.А. Акрамова

Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

К.Н.Хайтов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бепуштлиқ муаммоси 8% дан 20% гача ҳолатларда учрайди ва бу ҳолатларнинг 50%дан кўпроғини аёлларнинг репродуктив касалликлари туфайли юзага келади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...экстракорпорал уруғлантириш усули бир неча 10 йилликдан бери маълум ва бу усул орқали миллионлаб чақалоқлар дунёга келган...»¹. 2025 йилги маълумотларга кўра, АҚШ да барча туғилишларнинг 2,2%и, яъни 79942 та тирик туғилганлар экстракорпорал уруғлантириш усули орқали туғилишига тўғри келади. 2020 йилда 326471 та экстракорпорал уруғлантириш цикли амалга оширилган бўлиб, унинг 23%и тирик туғилиш билан яқунланган. 2024 йилда Ҳиндистонда экстракорпорал уруғлантириш дастуридан сўнг 20% ҳолатда тухум хужайраларнинг сифатсизлиги аниқланган.

Жаҳонда экстракорпорал уруғлантириш усулининг ҳомиладорликни юзага келишидаги имкониятлари, унинг муваффақиятсизлик билан яқунланиш хавфини оширадиган омилларини аниқлаш ва тартибга келтириш борасида бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бугунги кунда бепуштлиги мавжуд аёллардаги гомоцистеиннинг даражаси экстракорпорал уруғлантириш дастурларидаги тухум хужайралар, ҳамда ҳосил бўлган эмбрионнинг сифатига, ҳомиладорлик юзага келишига таъсири ҳақида ҳеч қандай маълумотлар келтирилмаган. Гомоцистеиннинг даражаси ва ҳомиладорликнинг кечиши, шунингдек ҳомилани йўқотиш хавфи ўртасида ишончли боғлиқлик ҳақида ҳам маълумотлар мавжуд эмас. Бирок, экстракорпорал уруғлантириш дастурларидан сўнг салбий оқибатларнинг юзага келиши, ҳомиладор аёлларда акушерлик патологияларни ривожланиш муаммоси бугунги кунда долзарб бўлиб қолмоқда. Шу муносабат билан диссертациямизнинг танланган йўналиши жуда долзарбдир, ўтказилган таҳлил эса соғлиқни сақлаш амалиётида экстракорпорал уруғлантириш амалиёти ўтказилган жуфтликларда, ҳамда ҳомиладор аёлларга тиббий ёрдам кўрсатиш учун тўғри ёндашувларни топишда аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, бепуштлиқ мавжуд аёлларга экстракорпорал уруғлантириш усули орқали самарали тиббий ёрдам кўрсатиш учун қулай шарт-шароитлар яратиш, хавф омилларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ «... репродуктив ёшдаги ва ҳомиладор аёллар, болалар учун юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан

¹WHO. Infertility. Overview / 22 May 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» Фармони

келиб чиққан ҳолда, нафақат аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш даражасини ошириш бўйича, балки бепуштлик мавжуд аёлларда экстракорпорал уруғлантириш дастурини муваффақиятли амалга ошириш ва ноқулай оқибатларни камайтириш мақсадида эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларни оптималлаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 6 сентябрдаги «Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-156-сон фармони, 2021 йил 6 майдаги «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида»ги ПФ-6221-сон, 2022 йил 29 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармонлари, 2023 йил 8 сентябрдаги «Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-296-сон, 2022 йил 25 апрелдаги «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-215-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда тадқиқотларда гомоцистеинемиянинг репродуктив тизимга салбий таъсири, хусусан, тухумдонлар поликистози синдроми билан боғлиқ бепуштлик мавжуд аёлларнинг қон зардобида D25-гидроксивитамин даражаси билан боғлиқлиги аниқланган. (Jinyan Zhao, 2024; Ulloque-Badaracco J. R. 2024). Шунингдек, ушбу микронутриентлар алмашинуви билан боғлиқ бузилишида фолликуляр гомоцистеин даражаси ооцитлар сифатига таъсир кўрсатиши келтирилган (Kucuk T., 2023; Gupta A., 2025). Баъзи тадқиқотларнинг натижасида эндометриоз билан ассоцирланган бепуштлик мавжуд аёлларнинг қон зардобидаги гомоцистеиннинг нормал даражаси яхши сифатли эмбрионларнинг ҳосил бўлиши ва муваффақиятли ҳомиладорлик юзага келишига эришилди. (Manzur N.F., 2023; İmamoğlu M, 2025). ЭКУ/ИКСИ амалиётини бажариш давомида музлатилган ёки янги ҳосил қилинган эмбрионларни кўчириб ўтказиш мобайнида муваффақиятсизликнинг белгиси сифатида гомоцистеин омили эканлиги тасдиқланди (Ogawa S, 2023; Xuxin Zhan, 2025).

МДХ да ўтказилган тадқиқотларда ҳомиладорлик давомида микроэлементларга бой маҳсулотларни қабул қилиш қондаги гомоцистеин миқдорини камайишига, натижада ҳомиладорликнинг ижобий оқибатларига

олиб келиши келтирилган (Мозес К.Б., 2023; Нечай К.О., 2025). Эндокрин бепуштлиқ мавжуд аёлларни даволашда коэнзима Q10 ва гомоцистеин миқдорларининг коррелятив боғлиқлик даражалари исботланган (Макацария А.Д., 2024). Айниқса, аёллардаги метаболик ва гемостаз кўрсаткичлари, хусусан, гомоцистеин даражасининг юқорилиги ЭКУ цикллариининг муваффақиятсиз яқунланиши билан боғлиқлиги ҳақида илмий манбаларда кўплаб далиллар келтирилмоқда (Егорова Д.А., 2024).

Ўзбекистонда ҳомила туғма нуқсонларининг юзага келишида гипергомоцистеинемия ҳолатига боғлиқлиги келтириб ўтилди (Янгибаева Д.Т., Юлдашева Д.Ю., 2024). ЭКУ циклини амалга оширишда аёлларда ПФСнинг юзага келиши FSHR, LHR ва AMG генларининг даражаси билан боғлиқ (Олимова К.Ж., Шукуров Ф.И., 2024). Бепуштлиқ мавжуд аёлларнинг қон зардобиди ва фолликуляр суюқлигида ферритин миқдорининг камайиши эмбрионлар сифатини пасайтиради (Зоитова Н.М., Максудова М.М., 2025). Бир қатор тадқиқотларда ЭКУ амалиётидан кейин акушерлик ва перинатал асоратларнинг юзага келиш частотасини генетик полиморфизмлар билан боғлиқлиги таъкидланган (Мирзаева Д.Б., 2023).

Шундай қилиб, юқорида келтирилган маълумотлар экстракорпорал уруғлантириш циклини амалга оширишдан олдин гомоцистеин миқдорини аниқлаш, унинг даражасига асосланиб ташхислаш ва даволаш чоратадбирларини такомиллаштириш орқали экстракорпорал уруғлантириш циклидан сўнг ҳомиладорлик юзага келиш имкониятини ошириш керак деган хулосага келишимизга имкон беради. Тизимли ёндашув нуқтаи назаридан, муҳим параметрларни ҳисобга олган ҳолда, бу вазифа Ўзбекистонда илгари ҳал этилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг оилавий тиббиётда акушерлик ва гинекология кафедрасида Давлат илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ амалга оширилди, 2022-2025 йилларда рўйхатга олиш №012300281 ИТИ “Она ва бола саломатлигининг тиббий-ижтимоий муаммолари. Ташхислаш, башоратлаш, даволаш ва олдини олиш масалаларининг ечимини топиш” мавзусидаги илмий ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бепуштлиқда гомоцистеиннинг миқдорини аниқлаш ва коррекциялашга қаратилган даволаш тадбирларини такомиллаштириш орқали экстракорпорал уруғлантириш циклларида тухум ҳужайраларнинг ва эмбрионларнинг сифатини, ҳомиладорликни юзага келиши ва унинг кечишини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

экстракорпорал уруғлантириш дастурларида бепуштлиқ мавжуд жуфтликларда гомоцистеиннинг миқдорини тухум ҳужайра (M2, M1, GV) ва сперма сифатига таъсирини қиёсий равишда баҳолаш;

экстракорпорал уруғлантириш дастурларида гомоцистеин даражасини бепуштлик мавжуд жуфтликлардан ҳосил бўлган эмбрионларнинг сифатига (2pn, A, B, C, D) таъсирини қиёсий баҳолаш;

экстракорпорал уруғлантириш дастурига тайёрлаш босқичида бепуштлик мавжуд жуфтликларда гомоцистеиннинг абнормал даражасини аниқлаш орқали ташхисот усулини такомиллаштириш ва унинг самарадорлигини баҳолаш;

экстракорпорал уруғлантириш дастурига тайёрлаш босқичида бепуштлик мавжуд жуфтликларда гомоцистеин миқдорида боғлиқ равишда ишлаб чиқилган даволаш усулининг самарадорлигини ҳомиладорликни юзага келиши орқали баҳолаш;

экстракорпорал уруғлантириш дастурларида гомоцистеиннинг тавсия қилинган (5,0-8,0 ммол/л) миқдорида эга бўлиш орқали ҳомиладорликнинг дастлабки триместрини кечишини қиёсий равишда баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 90 та экстракорпорал уруғлантириш ўтказилган жуфтликлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида жуфтликларнинг периферик қони, аёлларнинг тухум ҳужайраси, эркакларнинг сперма таҳлили ҳамда эмбрионлар олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда экстракорпорал уруғлантириш цикли натижаларини яхшилаш мақсадида бепуштлик мавжуд жуфтликларни олиб бориш усулини ишлаб чиқишда клиник, биокимёвий, молекуляр-биологик, инструментал, морфологик ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бепуштлик мавжуд жуфтликларни ЭКУ дастурига тайёрлаш босқичида хавф омилларни аниқлаш ва уни бартараф қилиш ЭКУ амалиёти самарадорлигини 3,2 мартабагача ошириши ($p < 0,01$) исботланган;

ЭКУ амалиётига тайёрлаш босқичида бепуштлиги мавжуд жуфтликларнинг қон таҳлилидаги гомоцистеин миқдорини аниқлаш ва уни коррекция қилиш дастур бўйича тухумдонларни стимуляция қилиш даврини 2,9 мартабагача камайтириши ($p = 0,002$) исботланган;

ЭКУ циклидан олдин аниқланган гомоцистеиннинг патологик даражаси ооцитлар ва эмбрионнинг сифатига тесқари корреляцион боғлиқлиги исботланган, бунда М2 ооцитнинг сифати 1,12 мартагача ($p = 0,02$), М1 ооцитнинг сифати 1,1 мартагача ($p = 0,001$), А синф эмбрионнинг сифати 1,82 мартагача ($p < 0,05$) пасайиши исботланган;

ЭКУ циклини олиб бориш алгоритми асосида юзага келган ҳомиладорликнинг дастлабки триместрида ҳомила тушиш хавфи ($\chi^2 = 9,12$; $p < 0,05$), ҳомила тушиши ($\chi^2 = 10,8$; $p < 0,01$) частоталарининг камайиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЭКУ циклини амалга оширишдан олдин текширув дастурига бепуштлик мавжуд жуфтликларнинг қон таҳлилида гомоцистеин миқдорини аниқлаш

ЭКУ амалиёти самарадорлигини бир неча баробарга ишончли равишда ошириши асосланган;

ЭКУ цикли давомида гомоцистеиннинг патологик миқдорлари дастурни амалга ошириш даврининг давомийлиги билан корректив боғлиқлиги асосланган;

ЭКУ циклидан олдин гомоцистеиннинг патологик миқдори тухум хужайра (M2, M1, GV), сперма ва эмбрионларнинг (2pn, A, B, C, D) сифати билан билан коррелятив ўзгариши асосланган;

ЭКУ циклини амалга оширишдан олдин бепуштлиқ мавжуд жуфтликларни тавсия қилинган такомиллаштирилган олиб бориш ва даволаш чора-тадбирларини қўллаш, уларнинг даволаш алгоритмига витаминлар комплекси ва гепатопротекторларни тавсия асосида қўшилиши натижасида ЭКУ дастурининг муваффақиятли натижаси ҳамда ҳомиладорлик даврида акушерлик асоратларнинг камайиши қиёсий равишда асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертация ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, молекуляр-биологик, инструментал, морфологик ва статистик тадқиқот усуллар асосида ЭКУ циклини муваффақиятли самара беришида гомоцистеинни аниқлашнинг ўзига хослиги, натижаларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулосалар, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ЭКУ дастуридан олдин бепуштлиқ мавжуд жуфтликларнинг қон таҳлилидаги гомоцистеиннинг патологик миқдори ЭКУ цикли самарадорлигига, тухум хужайра, сперма ва эмбрионларнинг сифатига статистик жиҳатдан боғлиқлиги аниқланиб, ЭКУ дастуридан сўнг ҳомиладор аёлларда барча кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик ишончли фарқлиги назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, ЭКУ циклига тайёрланаётган бепуштлиқ мавжуд жуфтликларнинг қон таҳлилидаги гомоцистеин патологик миқдорларини инобатга олган ҳолда уларни олиб бориш усулини такомиллаштириш ва тадбиқ қилиш ЭКУ дастурини амалга ошириш даври давомийлигининг қисқариши, тухум хужайра (M2, M1, GV), сперма ва эмбрионларнинг (2pn, A, B, C, D) сифатининг бир неча баробар ошиши, ЭКУ амалиёти самарадорлигини ошиши, ЭКУ дастуридан сўнг юзага келган ҳомиладорлик патологияларининг камайиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ЭКУ циклидан олдин бепуштлиқ мавжуд жуфтликларни клиник, биокимёвий, молекуляр-биологик, инструментал, морфологик ва статистик текширув усуллари асосида:

биринчи илмий янгилик: бепуштлиқ мавжуд жуфтликларни ЭКУ дастурига тайёрлаш босқичида хавф омилларни аниқлаш ва уни бартараф

қилиш ЭКУ амалиёти самарадорлигини оширишини асословчи таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 23 декабрда 12-24/536-т сон билан тасдиқланган «Экстракорпорал уруғлантириш циклида гомоцистеин миқдорини барқарорлаштириш орқали даволаш усули» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий вилояти филиалининг 20 февраль 2025-йилдаги 54-сонли ҳамда Репродуктив тиббиёт ва генетика институти Doctor-D-IVF клиникасининг 3 февраль 2025-йилдаги 58-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Экспертлар кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги №22/19-сонли хулосаси).

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: бепуштлиқ мавжуд жуфтликларни ЭКУ дастурига тайёрлаш босқичида хавф омилларни аниқлаш ва уни бартараф қилиш ўтказилаётган ЭКУ амалиётини самарадорлигини оширишга, амалиёт натижасини ижобий тус олишига, қайта ЭКУ амалиётини ўтказишга эҳтиёжнинг минималлаштиришга олиб келди.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: ЭКУ дастурига тайёрлаш босқичида бепуштлиқ мавжуд жуфтликларда хавф омилларини тўғри аниқлаш ва эрта ташхислаш орқали ЭКУ амалиётини самарасиз яқун топиши ва қайта ўтказишга эҳтиёж қолмаганлиги сабабли 50 нафар жуфтлик учун 1400000000 сўм ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилиш имконини берган.

Хулоса: бепуштлиқнинг келиб чиқиш омилларига кўра мурожаат қилган жуфтликларни тўғри ва эрта ташхислаш, 1 нафар жуфтлик учун 1 мартаба ўтказиладиган ЭКУ дастури ҳисобига 28000000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: ЭКУ амалиётига тайёрлаш босқичида бепуштлиги мавжуд жуфтликларнинг қон таҳлилидаги гомоцистеин миқдорини коррекция қилиш дастур бўйича тухумдонларни стимуляция қилиш даврини камайтиришини асословчи таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 23 декабрда 12-24/536-т сон билан тасдиқланган «Экстракорпорал уруғлантириш циклида гомоцистеин миқдорини барқарорлаштириш орқали даволаш усули» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий вилояти филиалининг 20 февраль 2025-йилдаги 54-сонли ҳамда Репродуктив тиббиёт ва генетика институти Doctor-D-IVF клиникасининг 3 февраль 2025-йилдаги 58-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Экспертлар кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги №22/19-сонли хулосаси).

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: ЭКУ амалиёти ўтказилиши зарур бўлган бепуштлиги мавжуд жуфтликларнинг қонида гомоцистеин миқдорини аниқлаш шу аёлларнинг олиб бориш ва стимуляция дастури давомийлигини аниқлаб берди. Бу эса ушбу жуфтликларда ЭКУ амалиёти самарадорлигини яхшилашга имкон яратди.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: ЭКУ амалиётига тайёрлаш босқичида бепуштлиги мавжуд жуфтликларнинг қон таҳлилидаги гомоцистеин миқдорини даражасига мувофиқ ЭКУ амалиётини қўллаш

натижасида ўртача 50 бемор учун 60000000 сўм ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** бепуштлиги мавжуд жуфтликларнинг қонида гомоцистеин миқдориغا кўра ЭКУ дастурини оқилона тузиш 1 нафар жуфтлик ҳисобига стимуляция учун фойдаланиладиган маблағларини 1200000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: ЭКУ циклидан олдин аниқланган гомоцистеиннинг патологик даражаси ооцитлар ва эмбрионнинг сифатига корреляцион боғлиқлигини исботловчи таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 23 декабрда 12-24/536-т сон билан тасдиқланган «Экстракорпорал уруғлантириш циклида гомоцистеин миқдорини барқарорлаштириш орқали даволаш усули» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий вилояти филиалининг 20 февраль 2025-йилдаги 54-сонли ҳамда Репродуктив тиббиёт ва генетика институти Doctor-D-IVF клиникасининг 3 февраль 2025-йилдаги 58-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Экспертлар кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги №22/19-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** қонда гомоцистеиннинг патологик даражасини ЭКУ дастурини амалга оширишдан олдин аниқлаш ва мувофиқлаштирилмаслиги ёмон сифатли ооцитлар ва эмбрионларнинг ҳосил бўлишини прогнозлаш аҳамиятига имкон берди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ЭКУ амалиётига тайёрлаш босқичида бепуштлиги мавжуд жуфтликларнинг қон таҳлилидаги гомоцистеин миқдорини мувофиқлаштириш натижасида ўртача 50 нафар жуфтлик учун 280000000 сўм ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** қондаги гомоцистеиннинг патологик даражасини мувофиқлаштириш орқали ЭКУ дастури давомида эмбрионни кўчириб ўтказиш амалиётини асосли қўллаш натижасида 1 нафар жуфтлик ҳисобига 5600000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: ЭКУ циклини олиб бориш алгоритми асосида юзага келган ҳомиладорликнинг дастлабки триместрида ҳомиладорлик асоратлари частоталарининг камайиши исботланганлигини асословчи таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 23 декабрда 12-24/536-т сон билан тасдиқланган «Экстракорпорал уруғлантириш циклида гомоцистеин миқдорини барқарорлаштириш орқали даволаш усули» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий вилояти филиалининг 20 февраль 2025-йилдаги 54-сонли ҳамда Репродуктив тиббиёт ва генетика институти Doctor-D-IVF клиникасининг 3 февраль 2025-йилдаги 58-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Экспертлар кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги №22/19-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ЭКУ усули амалга ошириш зарур бўлган бепуштлиги мавжуд жуфтликларга олиб боришнинг тавсия этилган усули ҳомиладорликнинг дастлабки триместрида салбий

оқибатларини олдини олишга ва минималлаштирилишига олиб келди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ЭКУ амалиётидан сўнг ҳомиладорлик кечишини прогнозлаш ва шунга мувофиқ даволаш чоратадбирларини қўллаш натижасида ўртача 50 нафар жуфтлик учун 100000000 сўм ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** ЭКУ амалиётидан олдин зарурий текширувларни амалга ошириш ва даволаш чоратадбирларини асосли қўллаш натижасида 1 нафар аёл учун койка ҳисобига бюджет маблағларини 2000000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати очиб берилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси ҳамда тадқиқотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги ёритиб берилган. Шунингдек, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти, предмети ва усуллари тизимли равишда келтирилган. Мазкур қисмда диссертация натижаларининг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги кўрсатилган, ишнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган ҳамда тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши ифодаланган бўлиб, апробация ҳамда тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши ҳамда ишнинг ҳажми ва тузилишига оид маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида “**Экстракорпорал уруғлантириш муаммосининг долзарблиги, ташхисоти ва даволашга боғлиқ манбалар шарҳи**” борасида адабиётларни кўриб чиқилди. Шарҳда экстракорпорал уруғлантиришнинг бугунги кундаги долзарб вазифалари ҳақидаги замонавий маълумотлар таҳлил қилинди. Экстракорпорал уруғлантириш циклида бепуштликни ташхислаш ва даволаш тадбирлари кўрсатилган. Бепуштликни ташхислаш ва даволашда, ЭКУ дастурларга тайёргарликда гомоцистеин миқдорига боғлиқ омиллар ва уларнинг аҳамияти масалалари аниқланди.

Диссертациясининг иккинчи бобида “**Экстракорпорал уруғлантириш муваффақиятсизлигини гомоцистеин билан боғлиқ равишда баҳолаш учун тадқиқот материаллари ва усуллари**“ материаллар ва тадқиқот усуллари тасвирланган. Ушбу илмий тадқиқот 2022–2024-йиллар оралиғида Тошкент шаҳрида жойлашган «Сиз она бўласиз» экстракорпорал уруғлантириш (ЭКУ) марказининг клиник-амалиёт базасида олиб борилди. Тадқиқот дизайни комплекс кўп босқичли, экспериментал-клиник кузатув асосида қурилган бўлиб, бунда ретроспектив ва проспектив компонентлар уйғунлаштирилган. Ретроспектив компонентда ЭКУ марказида илгари ўтказилган клиник амалиётлар натижалари таҳлил қилинди, проспектив босқичда эса беморларнинг лаборатор-биокимёвий, инструментал ва клиник кузатувлари реал вақт режимида олиб борилди.

Тадқиқотга жалб этилган аёллар Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан белгиланган репродуктив ёш доирасига мос ҳолда 18 ёшдан 35 ёшгача бўлган, сурункали соматик ёки эндокрин касалликлари оғир кечмаган, бепуштлиқ муаммосидан азият чекаётган беморлар эди. Уларнинг барчасидан ёзма розилик олинди, махсус ахборот розилик шакллари асосида тадқиқотга киритилди. Тадқиқот иштирокчилари гомоцистеин даражасининг бошланғич ҳолатига асосланиб унга асосий гуруҳга ажратилди:

1. Асосий гуруҳ А – гипергомоцистеинемия аниқланган 40 нафар аёл (гомоцистеин $>8,0$ $\mu\text{мол/л}$);
2. Асосий гуруҳ В – гипогомоцистеинемия аниқланган 10 нафар аёл (гомоцистеин $<5,0$ $\mu\text{мол/л}$);
3. Назорат гуруҳи – гомоцистеин даражаси ўлчанмаган, стандарт ЭКУ дастурига жалб қилинган 40 нафар аёл.

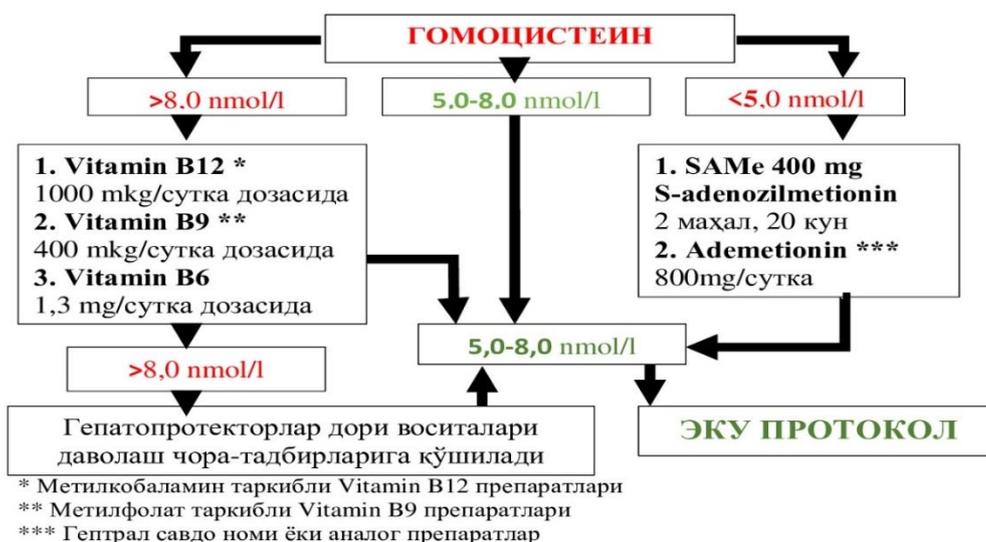
Таққослаш гуруҳи қондаги гомосистеин даражасини ўлчамасдан standart ЭКО протоколига киритилган жуфтликлардан иборат еди. Асосий гуруҳга гомосистеин даражаси меъёрдан юқори ва паст бўлган, ЭКО протоколидан олдин даволанган ва гомосистеин даражаси тавсия етилган 5-8 ммол/л га етганидан кейин ЭКО протоколига киритилган жуфтликлар кирди.

Асосий гуруҳ беморларида аввал гомоцистеин даражаси нормал диапазонга (5,0–8,0 $\mu\text{мол/л}$) келтирилди. Бунда уларга биз томондан яратилган даволаш алгоритми тавсия қилинди (1-расм).

Даволаш натижаси сифатида гомоцистеин кўрсаткичлари стабилизация қилинди ва ЭКУ протоколига киритилишдан аввал бу беморлар меъёрга келтирилган гомоцистеин фонида таҳлил қилинди. Бу эса ЭКУ протоколининг ҳар икки гуруҳга ҳам барқарор шароитда қўлланишини таъминлади.

Тадқиқотга киритиш мезонларига 35 ёшгача аёллар, бачадон найи, эндокрин ва сабаби аниқланмаган турларидаги бепуштлиқ, ЭКУ циклидан ўтиши ва бепуштлиги мавуд эркаклар киритилди.

Тадқиқотга киритишдан истисно мезонлар эса 35 ёшдан катта аёллар, овариал захира кам аёллар, гипо- ва гипергонадотроп омилли бепуштлиқ турлари, эндометриоз, оғир соматик касалликлар, анамнезда онкологик касалликлар ўтказган ва азооспермия ҳолатлари.



1-расм. Гомоцистеин даражаси меъёрда бўлмаган ҳолатларда тадқиқот давомида ишлаб чиқилган даволаш алгоритми.

ЭКУ циклининг клиник самарадорлиги қуйидаги мезонлар асосида баҳоланди:

- Биокимёвий ҳомиладорлик: эмбриотрансфердан сўнг 14-кун қондаги β-ХГЧ даражасининг 20 МЕ/л дан юқори бўлиши;
- Клиник ҳомиладорлик: эмбриотрансфердан 21-кун бачадон ичидаги ҳомила қопининг УТТ орқали аниқланиши.

Тадқиқот давомида қуйидаги таҳлилий ёндашувлар қўлланилди:

- Лаборатор кўрсаткичлар: умумий қон, биокимёвий қон анализи, гормонал панель FSH, LH, E2, пролактин, АМН);
- Гомоцистеин даражаси: ЭКУ цикли олдидан ва даволашдан сўнг, ҳар бир беморда икки марта аниқланиб, диагностик аниқлик ва мониторингни таъминлади;
- Инструментал текширувлар: трансвагинал ультратовуш текшируви орқали фолликулалар сони, эндометрий ҳолати, миометрий ва тухумдон жавоби назорат қилинди.

Тадқиқотнинг эмбриологик компоненти ҳам чуқур таҳлил қилинди. Ооцитлар морфологияси, мейоз цикли босқичига кўра етилганлик даражаси (M2, M1, дегенератив шакллар), уруғлантириш самарадорлиги (2PN), эмбрион бўлиниш тезлиги ва бластоциста босқичига етиши (Гарднер таснифи асосида) баҳоланди.

Шунингдек, эркак омилига боғлиқ бепуштлиқ ҳолатларида ICSI (интрацитоплазматик сперматозоид инъекцияси) усули қўлланилди. Бу беморларда ICSI орқали уруғлантирилган ооцитларнинг ривожланиш динамикаси алоҳида мониторинг қилинди. ICSI протоколи Халқаро эмбрионал лаборатория стандартларига тўлиқ мос равишда, стериллик, микроманипуляция, инкубация муҳитига қатъий амал қилган ҳолда амалга оширилди.

Тадқиқотда статистик таҳлил воситаси сифатида Microsoft Excel ва STATISTICA v6.1 дастурларидан фойдаланилди.

Диссертациясининг учинчи “**Экстракорпорал уруғлантириш амалиётидан олдин бепуштлик мавжуд жуфтликларнинг клиник ва диагностик хусусиятларини қиёсий жиҳатлари**” бобида ЭКУ амалиётидан олдин аниқланган гомоцистеин миқдори ва унинг патологик даражасини мутаносиблаштирилгандан сўнг бепуштлик мавжуд жуфтликларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичларини қиёсий таҳлил қилиш амалга оширилди.

Тадқиқотга қамраб олинган беморлар ўртасида ўтказилган ёш таҳлили шуни кўрсатдики, иккала гуруҳда ҳам бепуштлик ўртача ёш кўрсаткичлари мутаносиб сараланган. Асосий ва назорат гуруҳларида ўртача ёш кўрсаткичи мос равишда $26,1 \pm 3,8$ ва $26,0 \pm 4,1$ ни ташкил қилди. Энг кўп кузатилган ёш диапазони асосий гуруҳда ҳам, назорат гуруҳида ҳам 20-34 ёш гуруҳини, яъни энг фаол репродуктив ёш таснифини ташкил қилди ва беморларни барча 90таси (100,0%) ушбу репродуктив ёш гуруҳидан жой олгани тасдиқланди, 15-19, 35-44 ва ва 45-49 ёшлар чегараларида бўлган беморлар иккала гуруҳда ҳам беморлар орасида кузатилмади, ва бу тадқиқотни айна фаол репродуктив қатламда ўтказилганини яна бир далили сифатида қаралиши мумкин.

Аниқланган ёшга оид маълумотлар тадқиқотнинг асосий ва назорат гуруҳлар беморлари ўртасида ёш кўрсаткичи бўйича сезиларли статистик фарқ мавжуд эмаслигини кўрсатди. Шунингдек, аҳоли ўртасида ҳам асосий бепуштлик билан азият чекиб, ЭКУ мақсадида мурожаат қилувчи аёллар ёшлари ҳам асосан шу 20-34 ёшга тўғри келади.

Бепуштлик давомийлиги гуруҳлар ўртасида таҳлил қилинганда шулар аниқландики, асосий гуруҳда бепуштликни давом этиши ўртача давомийлиги $5,7 \pm 2,8$ йилни ни ташкил қилган бўса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $4,27 \pm 1,9$ ни қайд этди ($p < 0,05$). Бирламчи бепуштлик пациентлари сони иккала гуруҳда ҳам устунлик қилиб мос равишда 60,0 ва 52,5 % ни ташкил қилган бўса, иккиламчи бепуштлик тегишли тартибда 40,0 ва 43,75% ни қайд этган ($p < 0,05$) (1-жадвал).

Текширувлар давомида гуруҳлардаги беморларнинг бепуштлик анамнезига алоҳида аҳамият қаратилди ва гомоцистеинни бепуштлик сабабларига мос тарқалганлик таҳлили қилинди, ҳамда тадқиқот натижасида аниқландики, бепуштликни энг кенг тарқалган сабаби иккала гуруҳ аёлларида ҳам бачадон найлари омили эканлиги тасдиқланди (2-расм).

1- жадвал

Бепуштлик турига кўра структур гуруҳланиш ($p < 0,05$)

Бепуштлик таснифи	асосий, n=50		назорат, n=40		умумий, n=90	
	абс	%	абс	%	абс	%
Бирламчи	30	60,0	21	52,5	45	56,25
Иккиламчи	20	40,0	19	47,5	35	43,75
Жами	50	100	40	100	90	100,0

Кейинги навбатда бепуштликни гормонал бузилишлари (асосий гуруҳда 9, назорат гуруҳида 8 та беморда аниқланди), ҳамда эркаклик омили (асосий

гуруҳда 10, ва назорат гуруҳда 14 та аёл турмуш ўртоқларида эркаклик омили аниқланиши) мавжуд бепуштлик жуфтликлари таҳлил қилинди.



2-расм. Текширилган беморларда бепуштлик тури ва ўртача ёши (M±m)

Сабаби аниқланмаган бепуштлик кўрсаткичларида асосий ва назорат гуруҳи ўртасида кескин фарқ аниқланди ва асосий гуруҳда 16 та аёлда шу ташхис тасдиқланган бўлса, назорат гуруҳида энг кам кўрсаткич билан, яъни 2 та аёлда сабаби аниқланмаган ташхис қўйилди ва барча омилар график диаграммада таҳлил қилинди (3-расм).



3-расм. Гуруҳларда бепуштлик сабабларига кўра таққослама таҳлил (%)

Текширилган беморларни ўртача ёши бепуштлик тури кесимида таҳлил қилинганда шу аниқландики, асосий гуруҳда бачадон найи омили, гормонал омил, сабаби аниқланмаган бепуштлик ва эркаклик омили мос равишда 27,1; 25,5; 28,3 ва 23,7 ўртача ёшни ташкил қилган, назорат гуруҳида эса кескин фарқ кузатилмади ва мос равишда 27; 25,3; 28,4 ва 23,6 ни ташкил қилди (3-расм).

Тадқиқот давомида иккала гуруҳнинг иккиламчи бепуштлик билан муружаат қилган беморлари ўртасида аввалги туғруқлар натижалари ҳам таҳлил қилинди (2-жадвал). Иккиламчи бепуштлик бўлган тадқиқот иштирокчиларининг анамнезида максимал ҳомиладорлик сони асосий гуруҳда 4 та, таққослаш гуруҳида эса 3 та ни ташкил қилди. Ўртача кўрсаткичлар қуйидагича эди: асосий гуруҳда ҳомиладорлик такроран (икки ёки ундан кўп марта) 7 нафар аёлда (14,0%) кузатилган, бир марталик ҳомиладорлик эса 5 нафар беморда (10,0%) қайд этилган.

Таққослаш гуруҳида икки ва ундан кўп ҳомиладорлик 6 нафар аёлда (15,0%), бир марталик ҳомиладорлик эса ҳар тўртинчи беморда – 2 нафар

аёлда (5%) кузатилган. Анамнезда бир марталик туғруқ асосий гуруҳнинг 6 нафар (12%) беморида ва таққослаш гуруҳининг 4 нафар (10%) беморида қайд этилган. Такрорий туғруқлар эса иккала гуруҳда ҳам кузатилмаган.

2-жадвал

Гуруҳларда иккиламчи бепуштлик мавжуд беморларида аввалги ҳомиладорлик ва туғруқ якуни бўйича таҳлил ($p < 0,05$)

Кўрсаткич		асосий гуруҳ, %	назорат гуруҳи, %
Ҳомиладорлик	бир марта	10,0	5,0
	икки ёки ундан ортиқ	14,0	15,0
Туғруқ	бир марта	12,0	10,0
	икки ёки ундан ортиқ	0	0
Ривожланмаган ҳомиладорлик	бир марта	4,0	2,0
	икки ёки ундан ортиқ	0	0
Бачадондан ташқари ҳомиладорлик	бир марта	6,0	6,0
	икки ёки ундан ортиқ	6,0	6,0

Тадқиқот гуруҳларида яна аниқландики, аёлларда ёндош гинекологик касалликлар орасида энг кўп учрайдиган касаллик сурункали салпингоофорит бўлиб, бу беморларнинг мураккаб инфекцион анамнезга эга эканлигини кўрсатади (3-жадвал). Бу ҳолат, эҳтимол, тухумдон ва бачадон найлари омилининг юқори учраш тезлигини изоҳлашга ёрдам беради.

3-жадвал

Тадқиқот гуруҳлари беморларида ёндош гинекологик касалликлар ($p < 0,05$)

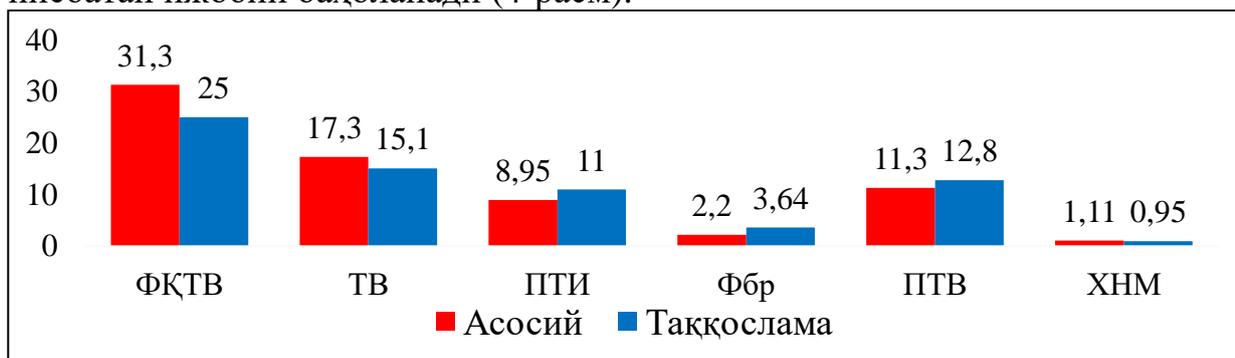
Касаллик		асосий гуруҳ	назорат гуруҳ	умумий	p
Бачадон миомаси	n	5	4	9	
	%	10,0	10,0	10,0	
Аденомиоз	n	2	3	5	
	%	4,0	7,5%	5,55	
Ташқи генитал эндометриоз	n	2	0	2	
	%	4,0	0	2,22	
Сурункали салпингоофорит	n	20	14	34	
	%	40,0	35,0	37,8	
Сурункали эндометрит	n	2	2	4	<0,05
	%	4,0	5,0	4,44	

Асосий гуруҳда сурункали салпингоофорит 40,0% ҳолларда (20 аёлда), назорат гуруҳида эса 35,0% ҳолларда (14 аёлда) қайд этилган. Бачадон миомаси асосий гуруҳдаги ҳар 10-беморда (5 аёлда; 10%) ва назорат гуруҳидаги 4 беморда (10,0%) учраган.

Миоматоз тугунларнинг ўртача ўлчами 3,5 см дан ошмаган. Барча беморларда бачадон миомаси интрамурал ва/ёки субсероз локализацияга эга бўлиб, бачадон бўшлиғининг деформацияси кузатилмаган.

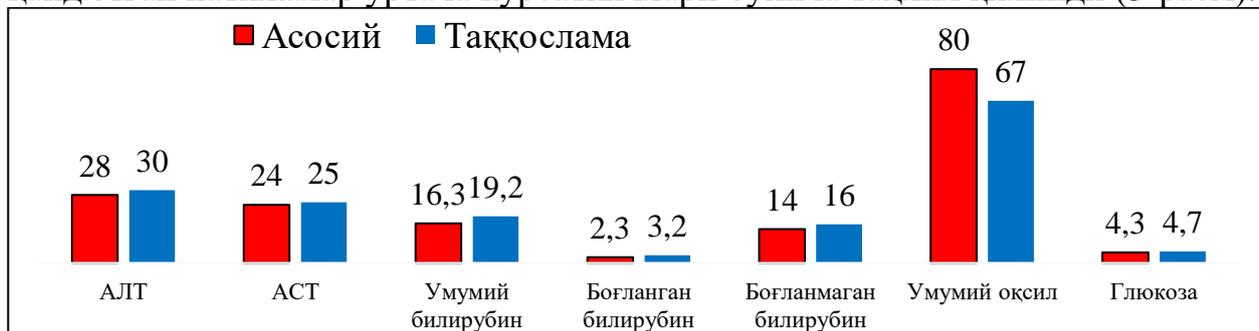
Тадқиқот натижаларига кўра, текширилган беморларнинг ярмидан кўпи асосий (60,0%) ва таққослаш гуруҳида (50,0%) жинсий йўл инфекциясидан азият чекди. Асосий гуруҳдаги ҳар ўнинчи беморда анамнезида хламидия цервицит (10,0%) бўлган, назорат гуруҳида эса хламидия инфекцияси 5,0% частота билан содир бўлган.

Тадқиқотга киритилган беморларни қон коагулограмма кўрсаткичлари таққосланганда аниқландики, қон суюқлик кўрсаткичларининг барчасида асосий гуруҳда қайд қилинган натижалар таққослама гуруҳга нисбатан нисбатан ижобий баҳоланади (4-расм).



4-расм. Тадқиқот гуруҳларида қонда коагулограмма кўрсаткичлари натижалари

Кейинги муҳим ҳисобланган қон биохимик таҳлили натижалар гуруҳлар қайд этган натижалар ўртача кўрсаткичлари бўйича таҳлил қилинди (5-расм).



5-расм. Тадқиқот гуруҳларида қон биохимик таҳлил кўрсаткичлари натижалари

5-расм кўрсатиб турибдики, кўплаб биохимик кўрсаткичлар нормада аниқланган ва ўзаро гуруҳлар қайд қилган натижалар ҳам қиёсий томондан яқин ва норма чегарасида эканлиги аниқланди, фақат умумий оксил миқдори асосий 80 ни қайд қилган бўлса, назорат гуруҳида 13%га фарқли кам миқдорда аниқланди (5-расм).

Олинган клиник лаборатор маълумотлар бепуштлиқ ҳолатларида ЭКУ протоколларига киришишдан аввал гомоцистеин даражасини аниқлаш, меъёрдан ортиқ ёки кам кўрсаткичлар аниқланганда уни меъёрга келтириб кейингина ЭКУ амалиётларига ўтиш кераклигини ва бу орқали ЭКУ дан ҳомиладорлик кузатилиши янада ортиши, гомоцистеинни ЭКУ самарадорлигини оширишда аҳамияти катта эканини кўрсатади.

Тадқиқотга киритилган иккала гуруҳ беморларида беморларда турмуш ўртоқларини уруғ таҳлиллари спермограмма натижалари ва унинг таҳлиллари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда нормал кўрсаткичли сперма фақатгина

58,0% ҳолатда аниқланди, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 58,8% ни ташкил қилди. Тадқиқот ўтказилган эркекларнинг спермограмма натижаларига кўра индивидуал тайёрланиш этаpidан ўтган эркеклар спермограммаси нормозооспермия ҳолати 1,3 баробар юқори кўрсаткични ташкил қилди.

Патологик спермограмма яъни астенозооспермия, олигозооспермия, олигоастенотератозооспермия, астенотератозооспермия, олиготератозооспермия ҳолатлари эса индивидуал даво муолажаларидан ўтмаган гуруҳимизга нисбатан 1,2 ва 1,5 баробар пастки кўрсаткични ташкил қилди (4-жадвал).

4-жадвал

Тадқиқотнинг сперма сифатини қиёсий таққослаш натижалари (p<0,05).

Спермограмма тахлили	асосий, n=50		назорат, n=40		ҳаммаси	
	n	%	n	%	n	%
нормоспермия	37	74,0	23	57,5	47	58,8
астенозооспермия	1	2,0	2	5,0	3	3,75
олигозооспермия	2	4,0	1	2,5	3	3,75
тератозооспермия	3	6,0	5	12,5	8	10,0
олигоастенотератозооспермия	1	2,0	0	0,0	1	1,25
астенотератозооспермия	5	10,0	6	15,0	11	13,75
олигоастенозооспермия	0	0,0	1	2,5	1	1,25
олиготератозооспермия	1	2,0	2	5,0	3	3,75

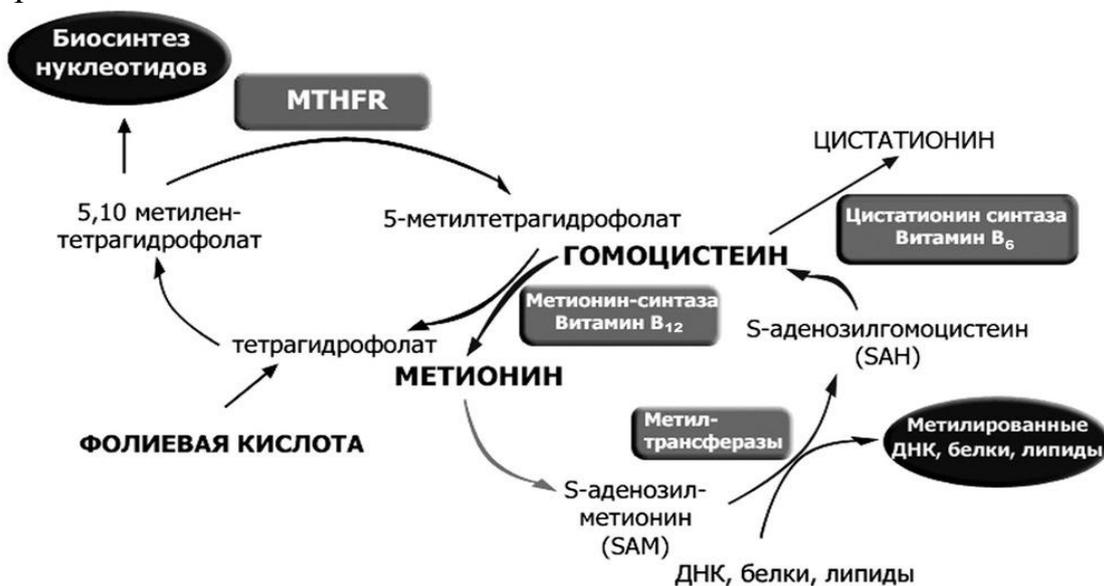
Тадқиқот давомида барча гомоцистеин даражасини текшириш учун иштирок этган беморларда аниқланган натижалар таҳлил қилинди, ва гомоцистеин абнормал даражаси икки турда ажратилди: гомоцистеин даражаси юқори чиққан беморлар (гипергомоцистеинемия) ва гомоцистеин даражаси паст чиққан беморлар (гипергомоцистеинемия). Индивидуал даволаниш босқичига аниқланган гомоцистеин абнормал даражасига кўра Гипергомоцистеинемия ҳолати гипогомоцистеинемиядан 2 баробар юқори эканлигини аниқланди. Уларни учраш даражалари 6-расмда келтирилган.

Гипергомоцистеинемия қайд этилган бирламчи бепуштлик, иккиламчи бепуштлик, бепуштликни эркеклик омили ва аралаш бепуштликларларда ҳам гипогомоцистеинемияга нисбатан кўпроқ учраши аниқланди (68,0%; 72,0%; 60,0% ва 75,0%, мос равишда). Бу кўрсаткичлар гипогомоцистеинемияда 32,0%; 28,0%; 40,0% ҳамда 25,0% ни ташкил қилди.

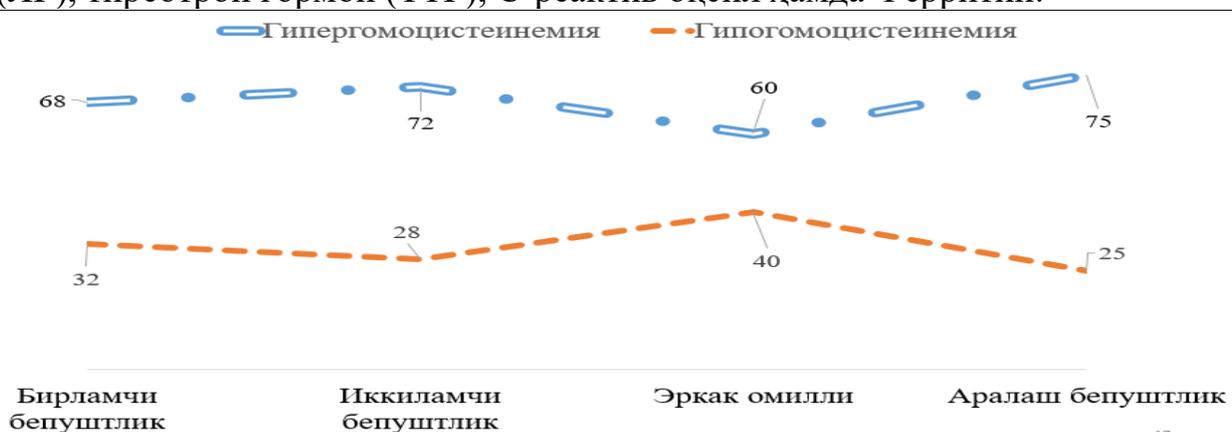
Гипергомоцистеинемия эндотелиал дисфункциянинг белгисидир! Эндотелиал дисфункция (ЭД) - тананинг барча қон томирлари ва капиллярларининг ички қопламаси барқарорлигининг бузилиши. Гомоцистеин олтингугурт ўз ичига олган аминокислота бўлиб, у мустақил равишда ишлаб чиқарилмайди, у метионин ва систеин аминокислоталарининг метаболик маҳсулотидир. Метаболизм жигарда содир бўлади, кичикроқ қисми буйраклар орқали метаболланади. Гомоцистеиннинг ўзи метионин циклидаги оралик моддадир, бу кўплаб метилация реакцияларида зарур бўлган метил гуруҳини яратишга қаратилган.

Гипергомоцистеинемия сабаблари (8 ммол/л ва юқорида): Vitamin B етишмаслиги ва носоғлом турмуш тарзи; Фолат цикли генларидаги мутациялар; Ёши, жинси, тизимли касалликлар; Биргаликда терапия: КОК, метотрексат, карбамазепин ва бошқалар.

Гипогомоцистеинемия сабаблари (5 ммол/л ва қуйида): Белок етишмаслиги; Олтингугурт етишмаслиги; Глутатионнинг юқори истеъмоли; Гиперметилация.



Тухумдонлар стимуляциясигача бўлган кўрсаткичлар асосий ва таққослама гуруҳларда қуйидаги 5та гормонал ва биохимик кўрсаткичларда таққосланди: Фолликулстимуловчи гормон (ФСГ), Лютеинловчи гормон (ЛГ), тиреотроп гормон (ТТГ), С-реактив оксил ҳамда Ферритин.

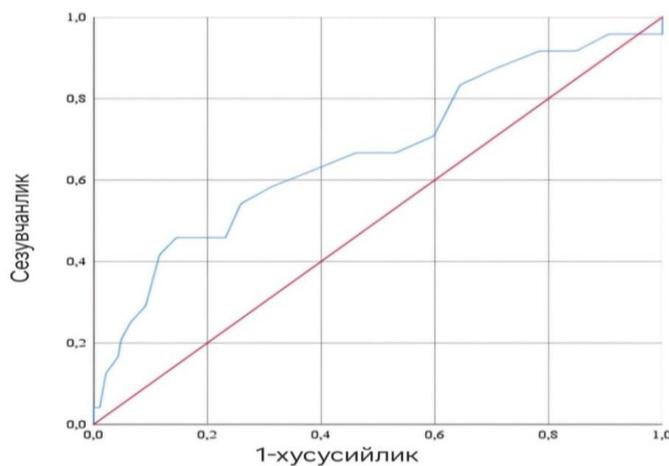


6-расм. Гипергомоцистеинемия ва гипогомоцистеинемия даражалари.

ФСГ кўрсаткичлари асосий гуруҳда $6,7 \pm 0,3$ ни ташкил қилган бўлса, таққослама гуруҳ бу бўйича $7,4 \pm 0,5$ ни қайд этди. ТТГ ҳам асосий гуруҳда $1,8 \pm 0,5$ ни, таққослама гуруҳда эса $2,5 \pm 0,6$ ни ташкил этди. ЛГ ва С-реактив оксил иккала гуруҳда ҳам ўхшаш натижалар қайд этган, асосий гуруҳда бироз устунлик билан, $4,7 \pm 0,2$ ва $4,6 \pm 0,4$ ҳамда $1,9 \pm 0,3$ ва $1,8 \pm 0,3$ мос равишда, $p > 0,05$. Ферритин даражалари ўртача қиймати гуруҳларда кескин фарқ қилди, мос равишда $83,9 \pm 9,0$ ҳамда $61,4 \pm 4,1$ ни ташкил этди.

Олинган тадқиқот натижаларига боғлиқ равишда ЭКУ дастурига тайёрланаётган бепуштлик мавжуд жуфтликларда гомоцистеин миқдорига

боғлиқ равишда диагностик усуллар мажмуасини такомиллаштирдик ва унинг самарадорлигини баҳоладик. Бунда ташхисот мезонининг самарадорлигини ROC-таҳлил ёрдамида баҳолаш натижасида қуйидаги эгри чизик олинди (7-расм).



7-расм. Олинган тадқиқот натижаларига боғлиқ ҳолда бепуштлик мавжуд жуфтликларда ташхисот мезонининг самарадорлиги эгри чизиғи

Олинган ROC-эгри чизик $0,67 \pm 0,06$ (95% ИИ: 0,55-0,79) га тенг бўлган AUC эгри чизиғи остидаги майдон қиймати билан тавсифланади. Прогностик модель статистик аҳамиятга эга бўлди ($p=0,006$). Танланган чегара қийматида ушбу диагностик усулнинг ЭКУ самарадорлигига сезгирлиги 89,2%ни, ўзига хослиги 72,9% ни ташкил этди. Диагностик самарадорлик эса 79,2% ни ташкил этди.

Диссертациянинг тўртинчи “**Экстракорпорал уруғлантириш циклини муваффақиятли амалга ошириш учун бепуштлик мавжуд жуфтликларда ишлаб чиқилган даволаш усуллариининг самарадорлигини баҳолаш**” деб номланган бобида тавсия қилинган даволаш усули ёрдамида бепуштлик мавжуд жуфтликларни олиб бориш орқали ЭКУ циклини ўтказиш ва юзага келган ҳомиладорлик оқибатлари таққослама натижалари келтирилган. Бунда асосий ва назорат гуруҳи беморларида ЭКУ протоколининг муҳим босқичи ҳисобланган ТВП босқичининг асосий кўрсаткичлари, пункция натижасида олинган фолликулалар сони, антрал фолликулалар сони, фолликуляр суюқлик ва олинган ооцитлар сони, уларнинг сифат кўрсаткичлари каби кўрсаткичлар иккала гуруҳда ҳам аниқланди ва таҳлил қилинди.

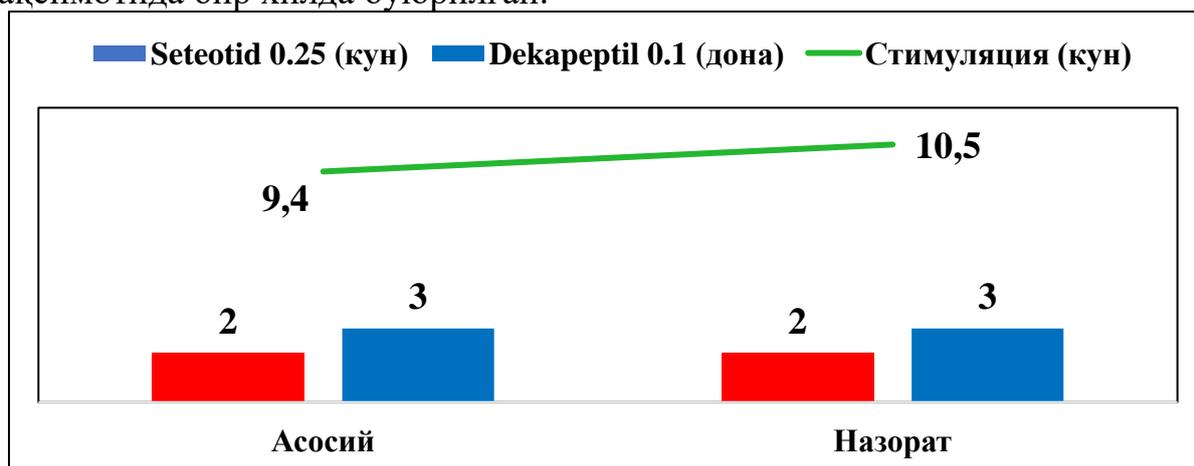
Иккала гуруҳ беморларида ҳам тухумдонлар стимуляцияси протоколи ва препаратлар танлови бир хил бўлсада, стимуляциянинг давом этиш кунлари албатта индивидуал тарзда давом этиб, тадқиқот якунида стимуляция давомийлиги бўйича ўтказган қиёсий таҳлил шуни кўрсатадики, асосий гуруҳ беморларида тухумдонлар стимуляцияси ўртача $9,4 \pm 0,2$ кунни ташкил қилди, назорат гуруҳи пациентларида эса бу кўрсаткич бироз баланд кўрсаткичга эга бўлди ҳамда $10,5 \pm 0,3$ ни ташкил қилди. Даво муолажалари ўтказилган аёлларимизда стимуляциянинг ўртача давомийлигини 9,4 кунни ташкил қилди ва даво муолажаларидан ўтмаган гуруҳимизда эса стимуляция давомийлиги 10,5 кунни ташкил қилди. Даво муолажалари ўтказилган

аёлларимизда стимуляция давомийлигини 1 кунга қисқартиришга эришдик. Бу ўз навбатида иқтисодий самарадорлик ва гиперкоагуляцияни пасайтиришга ёрдам беради, $p < 0,05$ (8-расм).



8-Расм. Тухумдонлар стимуляцияси давомийлиги ($p < 0,05$).

Трансвагинал пункциядан аввал бу стимуляция даврида ишлатилган стимуляция препаратлари гуруҳлар бўйича қуйида кесимда шаклланди (9-расм). Бунда асосий гуруҳда ҳам, назорат гуруҳида ҳам, Гонал 250 доза тақсимотида бир хилда буюрилган.



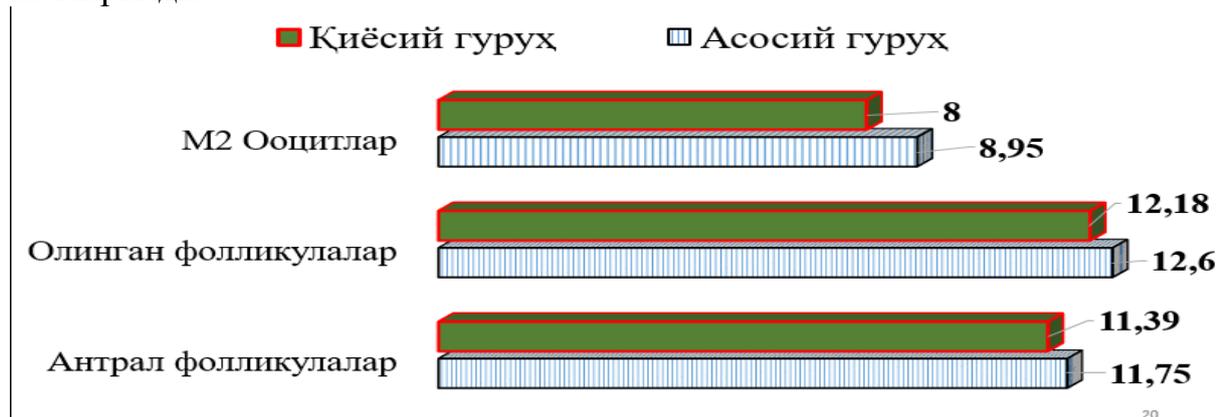
9-расм. Стимуляция дорилари ва уни гуруҳлардаги стимуляция давомийлигига таъсири

Трансвагинал пункцияда иккала гуруҳ пациентларида ҳам жуда индивидуал тарзда турли натижалар қайд қилинди. Асосий гуруҳ аёлларида ЭКУ протоколида стимуляциядан сўнг ва ТВП да аниқланган антрал фолликулалар сони $11,75 \pm 1,45$ билан назорат гуруҳидан ($11,39 \pm 1,28$) бироз баланд кўрсаткич қайд этди (10-расм).

Пункцияда олинган фолликулалар сони биринчи гуруҳда ўрта ҳисобда $12,6 \pm 1,33$ ни, назорат гуруҳи беморларида фолликулалар ўртача сони $12,18 \pm 1,66$ ни ташкил қилди. Фолликуляр суюқликдан ажратиб олинган М2 ооцитлар асосий гуруҳда иккинчи гуруҳдан сезиларли даражада юқори рақамларни ташкил қилган, $8,95 \pm 1,29$ ва $8 \pm 1,90$, мос равишда, ($p < 0,05$).

Диаграммадан яна визуал кўриб баҳолаш мумкинки, гомоцистеин текширилиб меъёрга келтирилган асосий пациентлар гуруҳида нисбатан юқорироқ кўрсаткичлар қайд этилди, назорат гуруҳида беморларида ушбу

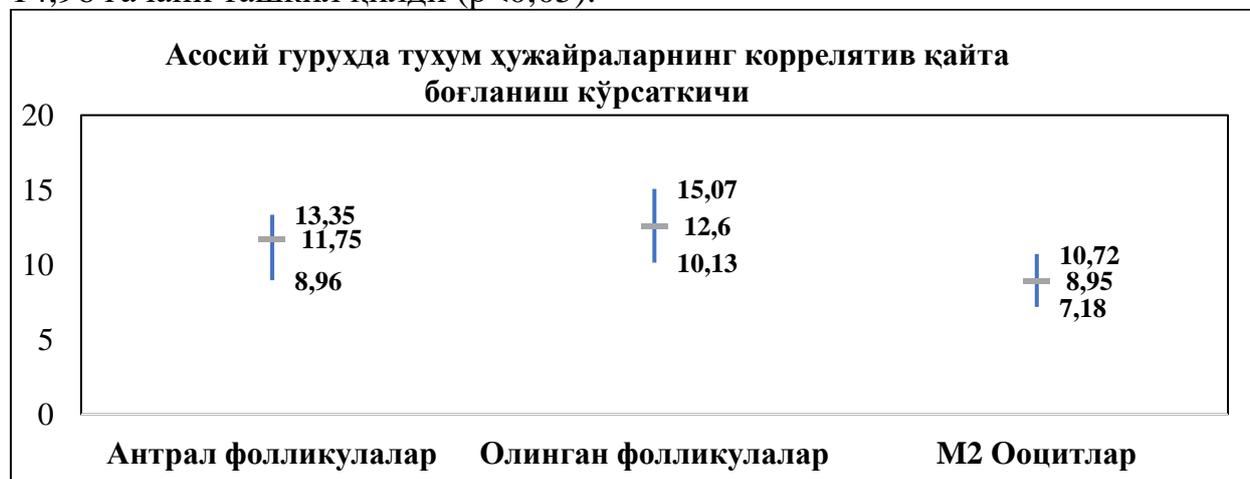
кўрсаткичларнинг барчаси сезиларли фарқ қилиши 10-расмда батафсил келтирилди.



10-расм. Гуруҳларда ЭКУда трансвагинал пункция ва пункцияда олинган тухум хужайралар кўрсаткичлари, $p < 0,05$ ($M \pm m$).

Кейинги ўринда, корреляцион таҳлил ёрдамида ЭКУ протоколида ТВПда олинган тухум хужайраларни асосий гуруҳ беморларида қайта ишончлилик боғлиқлик кўрсаткичини таққослама қиёсий таҳлили аниқланди. Асосий гуруҳ беморларида пункция давомида тухумдонларда аниқланган антрал фолликулалар сонининг ўртача кўрсаткичлари корреляцияси минимал 12,82 дан максимал 19,68 гача ($p < 0,05$) қайд қилинди (11-расм).

Асосий гуруҳ беморларида трансвагинал пункцияда олинган фолликулалар ва M2 ооцитлар минимал ва максимал қайта боғлиқлик коррелятив кўрсаткичлари мос равишда 5,46 дан 15,07 гача, ҳамда 9,74 дан 14,96 гачани ташкил қилди ($p < 0,05$).



11-расм. ТВПда тухум хужайраларнинг корреляцион таҳлили ва қайта ишончлилик кўрсаткичлари. Асосий гуруҳ.

Корреляцион таҳлил ёрдамида ЭКУ протоколида тухумдонлар трансвагинал пункциясида олинган тухум хужайраларни назорат гуруҳ беморларида қайта ишончли боғлиқлик кўрсаткичини таққослама қиёсий таҳлили аниқланди (12-расм). Унга кўра, гомоцистеин текширилмасдан ЭКУ протоколга олинган жуфтликларда трансвагинал пункциядан олинган хужайра кўрсаткичлари ҳам индивидуал туркумни сақлаб қолди, ва шу сабабли ўтказилган қайта ишончлилик боғлиқлик корреляцион кўрсаткичлари бу гуруҳда асосий гуруҳга нисбатан сезиларли фарқ қилди, ва

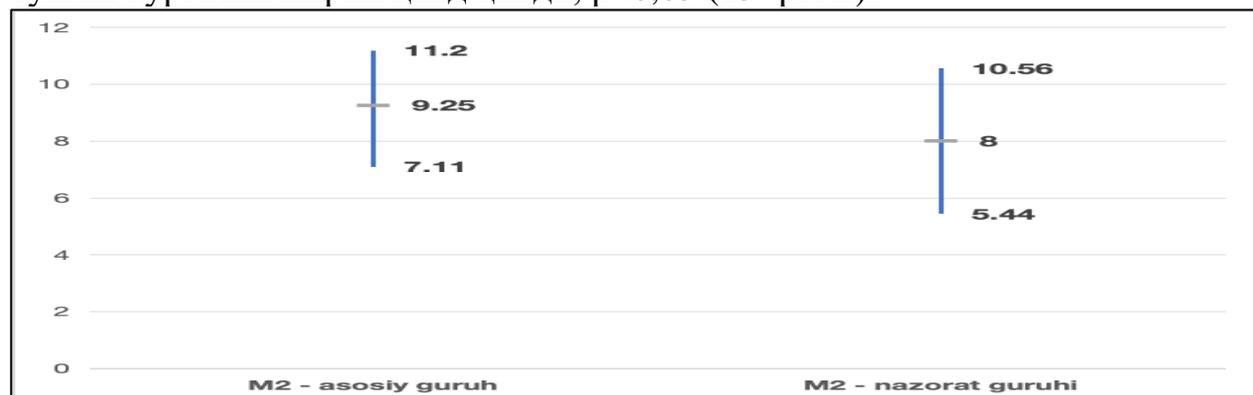
тухумдондонларда антрал фолликулалар сони, пункцияда олинган фолликулалар сони ва М2 ооцитлар минимумдан максимумга бўлган ўртача кўрсаткичлари мос равишда 9,55 дан 15,97 гача, 6,32 дан 13,05 гача ва 8,3 дан 16,02 гачани қайд қилди, $p < 0,05$.



12-расм. Назорат гуруҳи. ТВПда тухум хужайраларнинг корреляцион таҳлили ва қайта ишончилилик кўрсаткичлари.

Тадқиқотнинг яна бир асосий мезони, ЭКУ давомида беморларда пункциядан кейин ажратиб олинган тухум хужайралар сифатига кўра таҳлил қилинди ва ахамиятли фарқ билан асосий гуруҳ беморларида М2 сифат даражаси аниқланган тухум хужайралар сони ўртача кўрсаткичи $8,95 \pm 0,87$ ни ташкил қилди, иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич $8,00 \pm 1,26$ ни қайд этди, $p < 0,05$.

Икки гуруҳ ўртасида М2 сифатли тухум хужайраларни коррелятив қайта ишончилилик боғлиқлиги кўрсаткичи таҳлил қилиниши, иккала гуруҳ ўртасида тухум хужайралар сифат кўрсаткичлари қай даражада сезиларли фарқларни қайд этганини кузатиш имконини берди, ЭКУ протоколининг энг асосий мезон кўрсаткичларидан бири ҳисобланган хужайралар сифати рақамлари асосий гуруҳда 7,11 дан 11,2 гача, назорат гуруҳида эса 5,44 дан 10,56 гача бўлган кўрсаткичларни қайд қилди, $p < 0,05$ (13- расм).



13-расм. ТВП дан кейин олинган тухум хужайраларни сифатига кўра корреляцион таққослама таҳлили

5-жадвалда эса тадқиқот гуруҳларидаги аёлларда ЭКУ протоколларида тухумдонларнинг етарлича жавоб олиш эҳтимоли ва “заиф” тухумдон жавобини олиш хавфлари, яни пункциядан етарли миқдорда тухум хужайралар олиш эҳтимоллик кўрсаткичи (OR) таҳлил қилинган. Шундай қилиб, асосий гуруҳда 6 ёки ундан кўп ооцитларни олиш эҳтимоли назорат гуруҳига (88%) қараганда сезиларли даражада юқори (78,0%) (OR=1,95,

$p < 0,05$). Олинган маълумотлар етарли миқдордаги ооцитларни олиш учун гомоцистеин меъёрида бўлиши ЭКУ самарадорлигини оширишда катта аҳамиятли эканини кўрсатади.

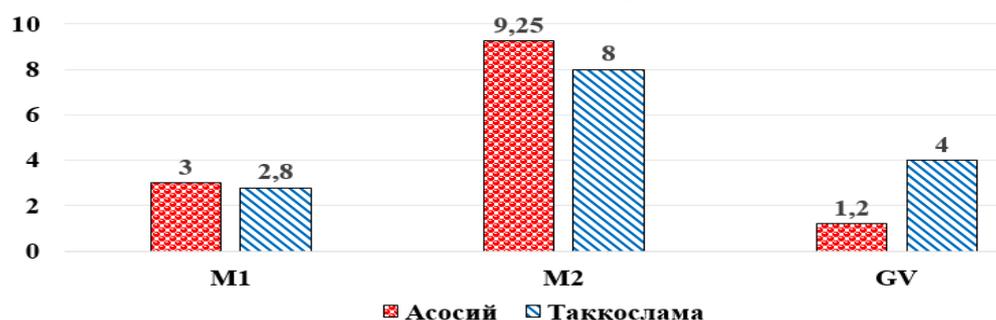
5-жадвал

Гуруҳларда олинган ооцитлар сони

Олинган ооцитлар сони	Гуруҳлар		OR	p
	Асосий, n=50	Назорат, n=40		
2-5та	6	9	1,2	< 0,05
	12,5%	22,0%		
6 ва кўпроқ	44	31		< 0,05
	88%	78,0%		

Олинган ооцитлар сони бўйича шахсий даво муолажалари программасидан ўтган аёлларимизда 6 тадан кўп тухум хужайра олиш имконияти шахсий даво муолажалари олмаган гуруҳга қараганда 1,4 баробар юқори кўрсаткични ташкил қилди. ЭКУ дастурида гомоцистеин коррекцияси ижобий натижаларга олиб келди: олинган фолликулалар сони $9,25 \pm 1,33$ ни, гомоцистеин текширилмаган гуруҳда эса $8,68 \pm 1,66$ ни, M2 сифатли ооцитлар сони $13,65 \pm 1,29$ ва $12,16 \pm 1,90$ M1 $2,8 \pm 0,8$ дан $3 \pm 0,95$ га мос равишда ишончли ошди ва GV $4 \pm 0,65$ дан $1,2 \pm 0,55$ га пасайди ($p < 0,05$). Бу ўз навбатида соғлом уруғланиш, морфологик жиҳатдан сифатли эмбрионлар пайдо бўлиши ва хомиладорлик шансини оширади.

Гуруҳларда ЭКУда пункцияда олинган тухум хужайралар сифат кўрсаткичлари (M) таҳлили шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда олинган M2 тухум хужайралар, яъни етук сифатли хужайралар ўртача кўрсаткичи умумий 9,25 ни ташкил қилган бўлса, назорат гуруҳи бу 8,0 ни қайд этди (14-расм). M1 сифатли хужайралар мос равишда 3,0 ва 2,8 ни кўрсатган бўлса, мос равишга GV сифатли хужайралар 1,2 га 4,0 нисбатда кўрсаткич қайд этилди.



14-расм. Гуруҳларда ЭКУда пункцияда олинган тухум хужайралар сифат кўрсаткичлари, (M)

14-расмдан кўриниб турибдики, асосий гуруҳда сифатсиз GV хужайралар кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан қарийб 3 баравардан катта фаркни қайд этди.

Тадқиқот давомида ва яқунда, гуруҳлар беморларида ЭКУ протоколи уруғланиш кўрсаткичлари ҳамда олинган эмбрионлар кўрсаткичлари бўйича қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, гомоцистеин текширилиб, меъёрга

келтирилиб кейингина ЭКУ амалиётларига олинган беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан сезиларли юқори эканлиги кўрсаткичлар аниқланди, масалан, 2 рп категорияли соғлом уруғланиш кўрсаткичи биринчи гуруҳда ўртача $8,12 \pm 0,80$ кўрсаткишни ташкил қилган бўлса, гомоцистеин текширилмасдан ЭКУ программасига кирган беморларда бу рақам $7,26 \pm 1,11$ ни ($p < 0,05$) ташкил қилди. Бу рақамлар тухум уруғ хужайралар уруғланиш кўрсаткичи даражасигача гомоцистеин муҳим мезонлигига яна бир асос бўла олади.

Гуруҳларда ЭКУ протоколида, пункциядан кейин пайдо бўлган эмбрионлар сонидан ҳам асосий гуруҳ доминант натижаларни қайд этди, яъни бу кўрсаткичлар тегишли тартибда $5,35 \pm 0,57$ ва $4,37 \pm 0,57$ ни ($p < 0,05$) қайд этди.

Гомоцистеин текширилиб меъёрга келтирилган беморлар гуруҳида ривожланишнинг 3-кунда С синфидаги эмбрионлар, яъни аъло сифатли эмбрионлар сони назорат гуруҳига қараганда 2 бараварга яқин юқори 10,0 ва 6,0%, ($p < 0,05$). Бу клинко-эмбриологик жиҳатдан катта аҳамиятли тафовут ҳисобланади (6-жадвал).

6- жадвал.

Эмбрионларнинг гуруҳлардаги морфологик хусусиятлари.

(А - асосий гуруҳ. Н - назорат гуруҳи. * - $p < 0,05$)

Кўрсаткич	Эмбрионлар хусусиятлари							
	А Синф		В синф		С синф		Морула	
	А	Н	А	Н	А	Н	А	Н
Эмбрионлар ривожланиши, 3-кун	21	29	11	10	5*	3*	3*	8*
частота %	52,5	58,0	27,5	20,0	10,0	6,0	7,5	16,0

Эмбрионлар якуний ривожланиш ва морфологик сифатига кўра асосий гуруҳда барча юқори сифатли эмбрионлар тоифаси иккинчи гуруҳ эмбрионлари сонидан сезиларли баландлиги аниқланди ва бу кўрсаткичлар 7-жадвалда батафсил ёритилди.

Соғлом уруғланиш ва ўртача эмбрионлар ҳосил бўлиш кўрсаткичига кўра 2рп соғлом уруғланиш ва ўртача эмбрионлар сони шахсий даво муолажасидан ўтган жуфтликларда юқори кўрсаткични ташкил этди.

7-жадвал

Тадқиқотнинг 5 кунлик эмбрионлар сифати натижалари, (М)

Эмбрионлар морфологияси бўйича сифат даражалари	Гуруҳлар		р
	Асосий	Назорат	
А синф	$3,12 \pm 0,42$	$1,71 \pm 0,30$	$< 0,05$
В синф	$1,08 \pm 0,16$	$0,95 \pm 0,18$	
С синф	$0,65 \pm 0,13$	$0,50 \pm 0,13$	
Морула	$0,61 \pm 0,17$	$1,16 \pm 0,57$	

Индивидуал даво муолажасидан ўтган жуфтликларимизда эмбрионлар морфологик хусусиятларига кўра юқори сифатли А синф эмбрионларни 40% дан 62,5%гача юқориликка ва Д синф (Морула) яъни морфологик жиҳатдан энг паст эмбрионларни эса 32,5 % дан 7,5 % гача пасайтиришга эришдик. ЭКУ дастурларида нормага келтирилган гомоцистеин 2рп категорияли эмбрионлар сифати (яъни соғлом уруғланиш) $8,12 \pm 0,80$, таққослама гуруҳида эса $7,26 \pm 1,11$ ни ташкил этди.

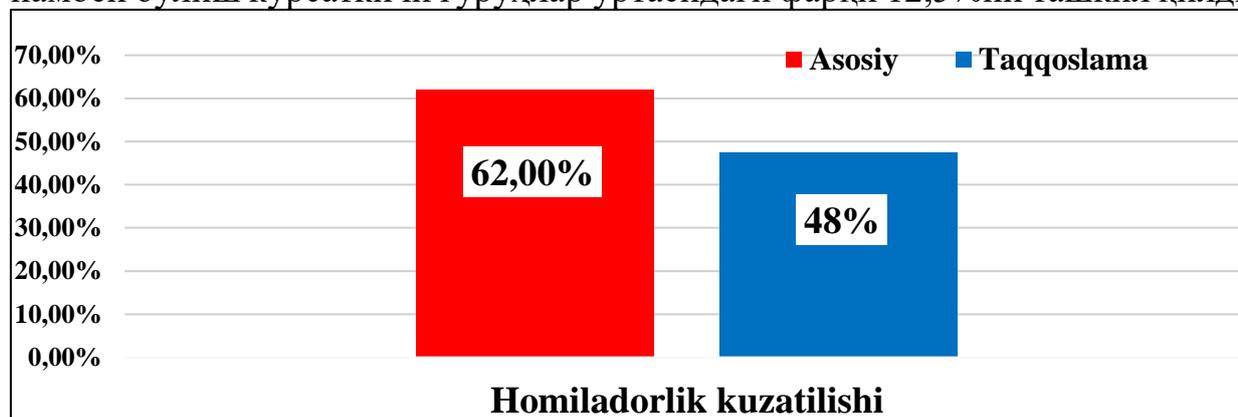
Гомоцистеиннинг коррекцияси натижаларнинг яхшиланишига олиб келди. Эмбрионлар ўсиши: А (аъло) синфидаги эмбрионлар сони $1,71 \pm 0,30$ дан $3,12 \pm 0,42$ гача, 1,5 марта юқори ($p < 0,05$), В ва С синфидаги сони фарқ аниқланмаган, Д синфидаги 2 баробар паст $1,16 \pm 0,57$ дан $0,61 \pm 0,17$ гача аниқланди.

Назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар пастки 1,0 дан юқори ўрта ишонччилик рақами 6,0ни ташкил қилди, ўрта ишонччилик кўрсаткичи 5,31ни ташкил қилди ($p < 0,05$). Гомоцистеин даражасини эмбрионлар сонига таъсирини энг ишонччи асоси сифатида шу кўрсаткичлар муҳим рол ўйнашини алоҳида такидлаб ўтиш лозим (15-расм).



15-расм. Гуруҳларда ҳосил бўлган эмбрионларнинг умумий сонини коррелятив ишонччилик боғлиқлик даражаси

Назорат гуруҳ жуфтликларининг 19 тасида (47,5%) 1-ЭКО протоколи 1-эмбрион экишдан ҳомиладорлик кузатилди, асосий гуруҳ жуфтликларидан гомоцистеин даражаси даволаш якунига етиб ЭКО протокилини 1-эмбрион экишдан ҳомиладорлик аниқланган жуфтликлар эса 31 тасида (62,0%) ҳомиладорлик тасдиқланди (16-расм). Шундан келиб чиқиб, гомоцистеиннинг бепуштлиги ва уни ЭКУ орқали даволаш протоколидаги аҳамиятини энг яққол намоён бўлиш кўрсаткичи гуруҳлар ўртасидаги фарқи 12,5%ни ташкил қилди.



16-расм. Ҳомиладорликни юзага келиши натижалари, (абс, %)

8-жадвалда эса тадқиқот гуруҳларидаги аёлларда ЭКУ протоколларидан кейин ҳомиладорлик кузатилиши эҳтимоллик кўрсаткичи (OR) ни гомоцистеин текширилиб, меъёр кўрсаткичлари билан ЭКУ протоколдан ўтган асосий гуруҳ ва гомоцистеин текширилмасдан бажарилган беморлар гуруҳи, яъни назорат гуруҳлари ўртасида таҳлил қилинган.

Шундай қилиб, асосий гуруҳда (60,0%) ҳомиладорлик бўлиш эҳтимоли назорат гуруҳига (48,0%) қараганда сезиларли даражада юқори (OR=1,80, $p < 0,05$) эканлигини тасдиқланди.

Индивидуал даво муолажасидан ўтган жуфтликларимизда ҳомиладорликни юзага келиш натижаларига кўра индивидуал даво муолажаси ўтказилмаган гуруҳларга қараганда 1,3 баробар юқори мос равишда 62% ни ташкил қилди. Бу кўрсаткич бепушликда Ёрдамчи репродуктив технологиялар, ЭКУ амалиёти натижасини 1,3 баробар оширишга ёрдам беради.

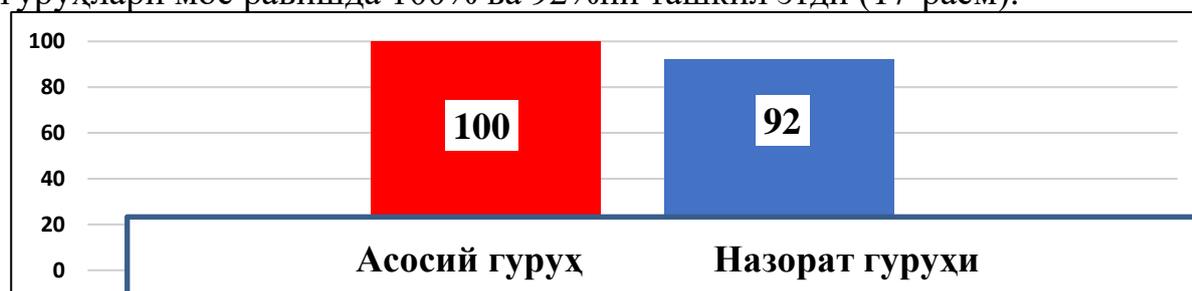
8-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳи ўртасида ЭКУ ҳомиладорликни эҳтимоллик даражаси (OR) кўрсаткичлари

ЭКУ Ҳомиладорлик	Гуруҳлар		OR	p
	асосий	таққослама		
Ҳомиладорлик кузатилмаган	19 (38,0%)	21 (52,5%)		> 0,05
Ҳомиладорлик кузатилган	31 (62,0%)	19 (47,5%)	1,8	< 0,05

Гомоцистеин даражасини меъёрга келтирилган ЭКУ протоколга тайёрланган жуфтликларда ҳомиладорлик кузатилиши 48% ва 62,5% гача – яъни 1,3 мартагача ошди ва 100% ҳомиладорликнинг 1-триместридан ривожланиши, гомоцистеин текширилмаган гуруҳдан эса 92% кузатилди.

Кузатилган ҳомиладорликлар тадқиқот давомида яна кузатиб борилди ва I триместр давомида асоратсиз ўтиш кўрсаткичлари бўйича асосий ва назорат гуруҳлари мос равишда 100% ва 92%ни ташкил этди (17-расм).



17-расм. Ҳомиладорликнинг I триместрини кечиш натижалари, (абс, %)

Олинган маълумотлар бепушлик ҳолатларида ЭКУ протоколларига киришишдан аввал гомоцистеин даражасини аниқлаш, меъёрдан ортиқ ёки кам кўрсаткичлар аниқланганда, уни меъёрга келтириб кейингина ЭКУ амалиётларига ўтиш кераклигини ва бу орқали ЭКУ дан ҳомиладорлик кузатилиши янада ортиши, гомоцистеинни ЭКУ самарадорлигини оширишда аҳамияти катта эканини кўрсатади.

Текширув натижалари асосида биз томонимиздан ЭКУ цикли самарадорлигини ошириш мақсадида махсус алгоритм ишлаб чиқилди (1-расм). Унга кўра гомоцистеин миқдори $> \text{nmol/l}$ баланд бўлса, витаминлар ва минераллар билан таъминлаш, фолат ва В12 витамини қўшимчалари, метилфолат гомоцистеинни метионинга айлантирувчи жараёнларни рағбатлантиради.

ЭКУ циклига тайёргарлик вақтида гипергомоцистеинемия ҳолатида 400-800 мкг метилфолат шу билан биргаликда комбинация сифатида В6 1,3 мг ва В12 яъни метилкоболамин 1000 мкг дозада тавсия этилади.

Даволашнинг давомийлиги 1-3 ойни ташкил этди, аммо қондаги гомоцистеин даражаси ҳар 1 ойда бир марта кузатилди. Шу билан бирга, эмбриотрансфер муолажасидан олдин, ҳайз кўришнинг 2-кунинда қонда гомоцистеин даражаси аниқланди.



Антиоксидантлар: селен ва цинк қўшимчалари гомоцистеин метаболизмини яхшилайдди ва оксидланиш стрессини камайтиради. Ҳаёт тарзини ўзгартириш: чекиш ва спиртли ичимликларни камайтириш ёки тўхтатиш, жисмоний машқларни мунтазам бажариш, бу қон айланишини яхшилайдди ва гомоцистеин даражасини меъёрда ушлаб туради. Парҳезни ўзгартириш: фолатга бой маҳсулотларни (кўкатлар, ёнғоқлар, балиқ) истеъмол қилиш репродуктив тизим саломатлиги учун фойдалидир. Агар гомоцистеин миқдори 5-8 nmol/l га тушмаса қўшимча сифатида гепатопротекторлардан фойдаланиш керак ва 5-8 nmol/l га тушгандан сўнг ЭКУ циклига олиш тавсия этилади. Агар гомоцистеин миқдори 5-8 nmol/l га тенг бўлса тўғридан тўғри ЭКУ циклига олиш мумкин. Агарда гомоцистеин миқдори $< 5 \text{ nmol/l}$ яъни гипогомоцистеинемия ҳолатида бўлса ЭКУ циклига тайёргарлик босқичида бу жуфтликларимизга SAMe яъни Саденозилметионин ёки адеметионине 400 мг 2 маҳал 20 кун ёки Адеметионин 800 мг кунига 20 кун, Глютатион 600 мг-4,0 мл вена ичига 5-10 кун бериш тавсия этилади. Даво муолажасидан сўнг гомоцистеин миқдори қайтадан текширилади ва 5-8 nmol/l га тушгандан сўнг ЭКУ циклига олиш тавсия этилади.

Таклиф қилинган алгоритм асосида ЭКУ циклларини самарадорлигини ошириш, тухум ҳужайралар ва эмбрионлар сифатини ошишига эришиш шу билан биргаликда ҳомиладорлик бўлиши ва ҳомиладорлик кечишини яхшилашга эришилди. ЭКУ га тайёрланган жуфтликларнинг барчасида гомоцистеин миқдорини бирламчи зарур лаборатор диагностик чоратадбирлар қаторида бўлиши тавсия қилинади. ЭКУ протоколи тавсия қилинган жуфтликларда М2 юқори сифатли ҳужайралар олиш учун ва эмбриотрансфер натижаси самарадорлигини ошириш учун гомоцистеин

миқдорини нормага келтириш шахсий даволаш чора-тадбирларини ўтказилиши шарт.

Гомоцистеин тавсия қилинган меъёрий даражаси 10-15 nmol/l ни ташкил қилсада, ҳомиладорлик кечиши, ЭКУ протоколларда юқори натижага эришиш, тухум хужайра, уруғ хужайра ва эмбрионлар сифатини ошириш учун 5,0-8,0 nmol/l миқдорда бўлиши тавсия қилинади.

ХУЛОСА

1. ЭКУ дастурида гомоцистеин коррекцияси ижобий натижаларга олиб келди: олинган фолликулалар сони $9,25 \pm 1,33$ ни, гомоцистеин текширилмаган гуруҳда эса $8,68 \pm 1,66$ ни, M2 сифатли ооцитлар сони $13,65 \pm 1,29$ ва $12,16 \pm 1,90$ M1 $2,8 \pm 0,8$ дан $3 \pm 0,95$ га мос равишда ишончли ошди ва GV $4 \pm 0,65$ дан $1,2 \pm 0,55$ га пасайди ($p < 0,05$). Жуфтликларда 6 ёки ундан кўп олинган ооцитлар гомоцистеин коррекцияланган гуруҳда (87,5%) текширилмаган гуруҳда эса (78,0%) ташкил қилди (OR=1,2, $p < 0,05$).

2. ЭКУ дастурларида нормага келтирилган гомоцистеин 2^{pn} категорияли эмбрионлар сифати (яъни соғлом уруғланиш) $8,12 \pm 0,80$, таққослама гуруҳида эса $7,26 \pm 1,11$ ни ташкил этди Гомоцистеиннинг коррекцияси натижаларнинг яхшиланишига олиб келди. Эмбрионлар ўсиши: А (аъло) синфидаги эмбрионлар сони $1,71 \pm 0,30$ дан $3,12 \pm 0,42$ гача 1,5 марта юқори ($p < 0,05$), В ва С синфидаги сони фарқ аниқланмаган, D синфидаги 2 баробар паст $1,16 \pm 0,57$ дан $0,61 \pm 0,17$ гача аниқланган.

3. ЭКУ дастурига тайёрланаётган бепуштлик мавжуд жуфтликларда гомоцистеиннинг абнормал миқдори ҳар 8-аёлда (16%, 80% гипер- ва 10%-гипогомоцистеинемия ҳолатлари) ва ҳар 10-эркакда (10%) учрашини инobatга олиб, ЭКУ дастуридан олдинги ташхисот мезонлари гомоцистеин миқдорига боғлиқ ҳолда такомиллаштирилди ва 89,2% (95%ИИ 67,8-95,9) сезувчанликка, 72,9% (95%ИИ 60,5-84,1) ўзига хосликка, 79,2% (95%ИИ 70,9-86,7%) диагностик самарадорликка эга бўлди (AUC=0,892; $p < 0,05$).

4. Гомоцистеин миқдорини аниқлаш ва гипер-, гипогомоцистеинемия мавжуд жуфтликларда ишлаб чиқарилган ҳамда қўлланилган шахсий даво тадбирлари орқали меъёрга келтириш ижобий натижага олиб келди. Гомоцистеин даражасини меъёрга келтириш натижасида ЭКУ протоколга тайёрланган бепуштлик мавжуд жуфтликларда ҳомиладорлик кузатилиши 48% дан 62,5% гача (1,3 мартагача) ошди ($p < 0,05$).

5. Экстракорпорал уруғлантириш дастурларида гомоцистеиннинг тавсия қилинган (5,0-8,0 млмол/л) миқдорига эга бўлиш орқали гомоцистеин текширилмаган гуруҳга нисбатан ҳомила тушиш хавфи 1,8 мартабагача камайиши ($p = 0,002$) ва ҳомила тушиши кузатилмаслиги намоён бўлди, бунда 100% ҳолатда ҳомиладорликнинг 1-триместридан кейинги триместига ҳомиланинг ривожланиб ўтиши кузатилди

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
ИНСТИТУТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ОХУНОВА ШАХНОЗА БОТИРЖОН КИЗИ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ
МЕРОПРИЯТИЙ В ЦИКЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА
ГОМОЦИСТЕИНА**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология
(медицинские науки)**

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

ТАШКЕНТ– 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2023.3PhD/Tib3697.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и Информационно-образовательном портале “Ziynet” по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель: **Садикова Дилфуза Равшанбековна**
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Курбанов Джахонгир Джамалович**
доктор медицинских наук, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка-**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Боғишамол, дом 223. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Боғишамол, дом 223. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2025 года).

А.В. Алимов

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

Х.А. Акрамова

Учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

К.Н. Хаитов

Председатель Научного семинара при
Научном совете по присуждению
учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Проблема бесплодия в мире встречается в 8–20% случаев, и более 50% этих случаев обусловлены репродуктивными заболеваниями у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...метод экстракорпорального оплодотворения известен уже несколько десятилетий, и благодаря этому методу на свет появились миллионы детей...»³. По данным 2025 года, в США 2,2% всех рождений, то есть 79 942 живорождённых, приходится на экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). В 2020 году было проведено 326 471 цикл ЭКО, из которых 23% завершились живорождением. В 2024 году в Индии после программ ЭКО в 20% случаев выявлено низкое качество ооцитов.

В мире проводятся многочисленные научные исследования, направленные на изучение возможностей метода экстракорпорального оплодотворения для достижения беременности, а также выявление и регулирование факторов, повышающих риск неудачного исхода. На сегодняшний день отсутствуют сведения о влиянии уровня гомоцистеина у женщин с бесплодием на качество ооцитов, формирующихся эмбрионов и наступление беременности в программах ЭКО. Также нет достоверных данных о взаимосвязи уровня гомоцистеина с течением беременности и риском её прерывания. Между тем, проблема неблагоприятных последствий программ ЭКО, включая развитие акушерской патологии у беременных женщин, остаётся крайне актуальной. В связи с этим выбранное направление исследования имеет особую значимость, а проведённый анализ позволит выработать оптимальные подходы в практике здравоохранения при оказании медицинской помощи супружеским парам после ЭКО, а также беременным женщинам.

В нашей стране предпринимаются определённые меры по развитию сферы медицины, приведению системы здравоохранения в соответствие с международными стандартами, в том числе по созданию благоприятных условий для оказания эффективной медицинской помощи женщинам с бесплодием посредством метода экстракорпорального оплодотворения, а также по ранней диагностике, лечению и профилактике факторов риска. В этом направлении, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, определены такие задачи, как «...совершенствование системы оказания высокотехнологичной медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам, детям...»⁴. Исходя из этих задач, целесообразно проведение исследований, направленных не только на повышение уровня оказания медицинской помощи населению, но и на успешную реализацию программ ЭКО у женщин с бесплодием, а также на

³WHO. Infertility. Overview / 22 May 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28.01.2022 г. «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

оптимизацию мер ранней диагностики и лечения с целью снижения неблагоприятных последствий.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» № УП-60, от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность органов первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» № УП-6110, от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» № УП-5590, от 26 апреля 2022 года в Постановлениях Президента Республики Узбекистан «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах» № ПП-216, от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактики» №ПП-4891, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование проведено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В мировой научной литературе выявлено отрицательное влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивную систему, в частности, установлена связь между уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови женщин с бесплодием, связанным с синдромом поликистозных яичников (Jinyan Zhao, 2024; Ulloque-Badaracco J. R., 2024). Также сообщается, что при нарушениях обмена указанных микронутриентов уровень фолликулярного гомоцистеина влияет на качество ооцитов (Kucuk T., 2023; Gupta A., 2025). По результатам некоторых исследований, нормальный уровень гомоцистеина в сыворотке крови женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, способствовал формированию эмбрионов хорошего качества и успешному наступлению беременности (Manzur N.F., 2023; İmatoğlu M., 2025). Подтверждено, что фактором неудачи при переносе как замороженных, так и свежих эмбрионов во время программ ЭКО/ИКСИ является уровень гомоцистеина (Ogawa S., 2023; Xuxin Zhan, 2025).

В исследованиях, проведенных в СНГ, установлено, что приём продуктов, богатых микроэлементами во время беременности, снижает уровень гомоцистеина в крови и способствует благоприятному исходу беременности (Мозес К.Б., 2023; Нечай К.О., 2025). При лечении женщин с эндокринным бесплодием была доказана корреляция между уровнями коэнзима Q10 и гомоцистеина (Макацария А.Д., 2024). Особенно подчеркивается наличие многочисленных научных данных о связи повышенного уровня гомоцистеина с неудачными исходами циклов ЭКО (Егорова Д.А., 2024).

В Узбекистане также отмечена взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и возникновением врождённых пороков развития плода (Янгибаева Д.Т., Юлдашева Д.Ю., 2024). При проведении циклов ЭКО развитие синдрома преждевременного истощения яичников у женщин связано с уровнями экспрессии генов FSHR, LHR и AMH (Олимова К.Ж., Шукуров Ф.И., 2024). Пониженное содержание ферритина в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием приводит к ухудшению качества эмбрионов (Зоитова Н.М., Максудова М.М., 2025). Ряд исследований также подчёркивает взаимосвязь между частотой развития акушерских и перинатальных осложнений после ЭКО и наличием генетических полиморфизмов (Мирзаева Д.Б., 2023).

Таким образом, приведённые выше данные позволяют сделать вывод о необходимости определения уровня гомоцистеина до начала цикла экстракорпорального оплодотворения, диагностики и совершенствования лечебных мероприятий на его основе с целью повышения вероятности наступления беременности после ЭКО. С точки зрения системного подхода и учёта ключевых параметров, данная задача ранее в Узбекистане не решалась.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ кафедры акушерства и гинекологии в семейной медицине Ташкентской медицинской академии № Гос.регистрации 012300281 "Медико-социальные проблемы здоровья женщины и ребенка. Решение вопросов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики».

Целью исследования является повышение качества яйцеклеток и эмбрионов, наступления и течения беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения за счёт усовершенствования лечебных мероприятий, направленных на выявление и коррекцию уровня гомоцистеина при бесплодии.

Задачи исследования:

провести сравнительную оценку влияния уровня гомоцистеина на качество яйцеклеток (M2, M1, GV) и спермы у бесплодных супружеских пар в программах экстракорпорального оплодотворения;

оценить в сравнительном аспекте влияние уровня гомоцистеина на качество эмбрионов (2pn, A, B, C, D) полученных от бесплодных пар в программах экстракорпорального оплодотворения;

совершенствование метода диагностики путем выявления абнормальных уровней гомоцистеина у бесплодных пар на этапе подготовки к программе экстракорпорального оплодотворения и оценки его эффективности;

оценка эффективности разработанного метода лечения в зависимости от уровня гомоцистеина у бесплодных пар на этапе подготовки к программе экстракорпорального оплодотворения по частоте наступлению беременности;

сравнительная оценка течение первого триместра беременности при наличии рекомендуемого уровня гомоцистеина (5,0–8,0 nmol/l) в программах экстракорпорального оплодотворения.

Объектом исследования явились 90 супружеских пар, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения

Предметом исследования явились образцы сыворотки крови супружеских пар, ооциты женщин, анализ спермы мужчин и полученные эмбрионы.

Методы исследования. В исследовании для разработки метода ведения бесплодных супружеских пар с целью улучшения результатов ЭКО были использованы клинические, биохимические, молекулярно-биологические, инструментальные, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что выявление и устранение факторов риска на этапе подготовки бесплодных супружеских пар к программе ЭКО повышает её эффективность до 3,2 раза ($p < 0,01$);

доказано, что выявление и коррекция уровня гомоцистеина в крови у бесплодных супружеских пар на этапе подготовки к ЭКО сокращает длительность стимуляции яичников до 2,9 раза ($p = 0,002$);

доказана обратная корреляционная связь между патологическим уровнем гомоцистеина, выявленным до ЭКО, и качеством ооцитов и эмбрионов: качество М2-ооцитов снижено до 1,12 раза ($p = 0,02$), М1-ооцитов до 1,1 раза ($p = 0,001$), эмбрионов класса А — до 1,82 раза ($p < 0,05$);

доказано снижение частоты риска выкидыша ($\chi^2 = 9,12$; $p < 0,05$) и самопроизвольного выкидыша ($\chi^2 = 10,8$; $p < 0,01$) в первом триместре беременности при соблюдении разработанного алгоритма ведения ЭКО.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано, что определение уровня гомоцистеина в крови бесплодных пар до проведения ЭКО надёжно повышает его эффективность;

обосновано корреляционная связь между патологическими уровнями гомоцистеина и продолжительностью реализации программы ЭКО;

обосновано корреляционная взаимосвязь патологического уровня гомоцистеина, выявленного до начала ЭКО, с качеством ооцитов (М2, М1, GV), спермы и эмбрионов (2pn, А, В, С, D);

обосновано, что применение усовершенствованной методики ведения и лечения бесплодных пар с включением витаминных комплексов и гепатопротекторов в алгоритм терапии способствует успешному исходу программы ЭКО и снижает частоту акушерских осложнений во время беременности.

Достоверность результатов исследования обоснована на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической правильности проведенных исследований, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, объективности клинических, биохимических, молекулярно-биологических,

инструментальных, морфологических и статистических методов исследования, дополняющих каждый из них при определении роли гомоцистеина при успешном исходе ЭКО, сравнение с международным и отечественным опытом, выводами, подтверждении полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что патологический уровень гомоцистеина в крови бесплодных супружеских пар до начала программы ЭКО статистически достоверно коррелирует с эффективностью цикла ЭКО, качеством яйцеклеток, спермы и эмбрионов, что позволило обосновать теоретические основы статистически значимых отличий показателей у беременных после ЭКО по сравнению с контрольной группой.

Практическая значимость исследования заключается в том, что усовершенствование и внедрение метода ведения бесплодных пар с учётом патологического уровня гомоцистеина позволяет сократить длительность реализации программы ЭКО, повысить качество яйцеклеток (M2, M1, GV), спермы и эмбрионов (2pn, A, B, C, D), повысить эффективность процедуры ЭКО и снизить частоту патологий беременности.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по определению клинических, биохимических, молекулярно-биологических, инструментальных, морфологических и статистических методов исследования у беременных женщин с COVID-19:

первая научная новизна: предложения, обосновывающие повышение эффективности ЭКО за счёт выявления и устранения факторов риска на этапе подготовки бесплодных пар, включены в методическое руководство «Метод лечения путём стабилизации уровня гомоцистеина в цикле экстракорпорального оплодотворения», утверждённое Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 23 декабря 2024 года (№12-24/536-t), внедрено в практику Навоийского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны материнства и детства (приказ №54 от 20 февраля 2025 г.) и Института репродуктивной медицины и генетики Doctor-D-IVF (приказ №58 от 3 февраля 2025 г.) (Заключение Экспертного совета Минздрава РУз от 17 июля 2025 года №22/19). **Социальная эффективность:** снижение потребности в повторных процедурах ЭКО за счёт повышения их успешности. **Экономическая эффективность:** правильная диагностика факторов риска на этапе подготовки позволила сэкономить 1 400 000 000 сум на 50 парах, что составляет 28 000 000 сум на одну пару;

вторая научная новизна: предложения о сокращении длительности стимуляции яичников путём коррекции уровня гомоцистеина включены в методическое руководство «Метод лечения путём стабилизации уровня гомоцистеина в цикле экстракорпорального оплодотворения», утверждённое Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии

23 декабря 2024 года (№12-24/536-t), внедрено в практику Навоийского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны материнства и детства (приказ №54 от 20 февраля 2025 г.) и Института репродуктивной медицины и генетики Doctor-D-IVF (приказ №58 от 3 февраля 2025 г.) (Заключение Экспертного совета Минздрава РУз от 17 июля 2025 года №22/19). **Социальная эффективность:** определение уровня гомоцистеина позволило индивидуализировать длительность стимуляции и повысить эффективность процедуры. **Экономическая эффективность:** экономия составила 60 000 000 сумов на 50 пациентов, или 1 200 000 сумов на одну пару;

третья научная новизна: предложения, подтверждающие корреляцию патологического уровня гомоцистеина с качеством ооцитов и эмбрионов, включены в методическое руководство «Метод лечения путём стабилизации уровня гомоцистеина в цикле экстракорпорального оплодотворения», утверждённое Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 23 декабря 2024 года (№12-24/536-t), внедрено в практику Навоийского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны материнства и детства (приказ №54 от 20 февраля 2025 г.) и Института репродуктивной медицины и генетики Doctor-D-IVF (приказ №58 от 3 февраля 2025 г.) (Заключение Экспертного совета Минздрава РУз от 17 июля 2025 года №22/19). **Социальная эффективность:** возможность прогнозирования получения некачественных ооцитов и эмбрионов. **Экономическая эффективность:** экономия 280 000 000 сумов на 50 супружеских пар, или 5 600 000 сумов на одну пару;

четвертая научная новизна: предложения, обосновывающие снижение частоты осложнений в первом триместре беременности при соблюдении алгоритма ведения ЭКО, включены в методическое руководство «Метод лечения путём стабилизации уровня гомоцистеина в цикле экстракорпорального оплодотворения», утверждённое Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 23 декабря 2024 года (№12-24/536-t), внедрено в практику Навоийского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны материнства и детства (приказ №54 от 20 февраля 2025 г.) и Института репродуктивной медицины и генетики Doctor-D-IVF (приказ №58 от 3 февраля 2025 г.) (Заключение Экспертного совета Минздрава РУз от 17 июля 2025 года №22/19). **Социальная эффективность:** снижение неблагоприятных исходов беременности на ранних сроках. **Экономическая эффективность:** прогнозирование течения беременности и применение адекватных лечебных мероприятий позволило сэкономить 100 000 000 сум на 50 парах, или 2 000 000 сум на одну пациентку.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 междунаrodnых и 2 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 13 научных работ, из них 8 статей — в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, включая 5 статьи в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Общий объем диссертации составляет 106 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении раскрыта актуальность и востребованность темы диссертации, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, дается обзор международных научных исследований по теме диссертации, освещена степень изученности проблемы, показана связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ. Так же системно изложены цели и задачи исследования, объект, предмет и методы исследования. В этой части раскрыта научная новизна и научно-практическая значимость, достоверность полученных результатов, представлены данные о внедрении результатов исследования, об опубликованности результатов исследования, а также о структуре и объеме диссертации.

В первой главе диссертации представлен обзор литературы по теме **«Обзор научных исследований по актуальности, диагностике и лечению экстракорпорального оплодотворения»**. В обзоре проанализированы современные сведения об актуальных задачах экстракорпорального оплодотворения. Указаны мероприятия по диагностике и лечению бесплодия в цикле экстракорпорального оплодотворения. Выявлены факторы, связанные с уровнем гомоцистеина, и их значение в диагностике и лечении бесплодия, подготовке к программам ЭКО.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования для оценки неудач экстракорпорального оплодотворения в связи с уровнем гомоцистеина»** описаны материалы и методы исследования.

Исследование проводилось в 2022–2024 годах на клинической базе центра экстракорпорального оплодотворения «Сиз она бўласиз» в г. Ташкент. Дизайн исследования представлял собой комплексное многоэтапное экспериментально-клиническое наблюдение, включавшее ретроспективный и проспективный компоненты. В ретроспективной части анализировались результаты ранее проведенных клинических практик в центре ЭКО, а в проспективной части проводилось лабораторно-биохимическое, инструментальное и клиническое наблюдение пациенток в режиме реального времени.

В исследование включены женщины репродуктивного возраста 18–35 лет (в соответствии с критериями ВОЗ), страдающие бесплодием, не имевшие

тяжёлых хронических соматических или эндокринных заболеваний. От всех получено письменное информированное согласие.

Участницы были разделены на три группы в зависимости от исходного уровня гомоцистеина:

1. Основная группа А – 40 женщин с гипергомоцистеинемией (гомоцистеин $>8,0$ nmol/l);
2. Основная группа В – 10 женщин с гипогомоцистеинемией (гомоцистеин $<5,0$ nmol/l);
3. Контрольная группа – 40 женщин, у которых уровень гомоцистеина не измерялся, включённых в стандартную программу ЭКО.

Группу сравнения составили пары, включенные в стандартный протокол ЭКО без измерения уровня гомоцистеина в крови. В основную группу вошли пары с уровнем гомоцистеина выше и ниже нормы, которые ранее прошли этап лечения и были включены в протокол ЭКО после того, как уровень гомоцистеина у них достиг рекомендуемых 5-8 ммоль/л.

У пациенток основной группы предварительно уровень гомоцистеина был приведён в нормальный диапазон (5,0–8,0 nmol/l) с применением разработанного нами лечебного алгоритма (рис. 1).

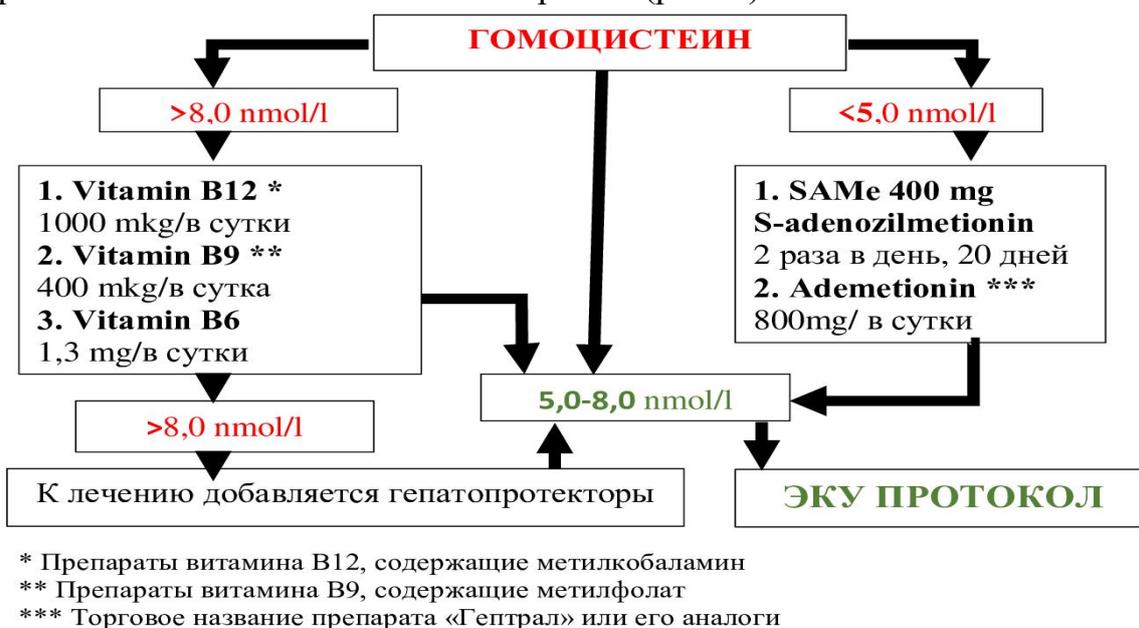


Рис. 1. Разработанный алгоритм лечения бесплодных супружеских пар с абнормальными уровнями гомоцистеина, определенных до проведения цикла ЭКО.

После стабилизации уровня гомоцистеина женщины включались в протокол ЭКО, что обеспечивало проведение процедуры в равных условиях для обеих групп.

Критерии включения: женщины до 35 лет с трубным, эндокринным и неуточнённым бесплодием, а также пары с мужским фактором бесплодия, подлежащие программе ЭКО.

Критерии исключения: женщины старше 35 лет, с низким овариальным резервом, гипо- и гипергонадотропным бесплодием, эндометриозом,

тяжёлыми соматическими заболеваниями, онкологическими заболеваниями в анамнезе, а также мужчины с азооспермией.

Клиническая эффективность цикла ЭКО оценивалась по следующим критериям:

- Биохимическая беременность: уровень β -ХГЧ >20 МЕ/л на 14-й день после переноса эмбрионов;

- Клиническая беременность: наличие плодного яйца в полости матки при УЗИ на 21-й день после переноса.

Методы анализа:

Лабораторные: общий анализ крови, биохимический анализ крови, гормональный профиль (FSH, LH, E2, пролактин, АМН);

Определение гомоцистеина: до ЭКО и после коррекции, для обеспечения диагностической точности и мониторинга;

Инструментальные: трансвагинальное УЗИ для оценки числа фолликулов, состояния эндометрия, миометрия и ответа яичников.

Эмбриологический компонент: Анализ морфологии ооцитов, их зрелости по стадиям мейоза (M2, M1, дегенеративные формы), эффективности оплодотворения (2PN), темпов дробления эмбрионов и достижения стадии бластоцисты (по классификации Гарднера).

При мужском факторе бесплодия применялся метод ICSI (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида), строго в соответствии с международными стандартами эмбриологических лабораторий.

В исследовании в качестве статистического анализа использовались Microsoft Excel и STATISTICA v6.1.

В третьей главе диссертации «Сравнительные аспекты клинко-диагностических особенностей бесплодных пар до процедуры ЭКО» проведен сравнительный анализ клинко-лабораторных показателей у бесплодных пар после коррекции патологического уровня гомоцистеина.

Возрастной анализ показал, что средний возраст пациенток обеих групп был сопоставим: $26,1 \pm 3,8$ и $26,0 \pm 4,1$ лет соответственно. Наиболее часто встречающийся возрастной диапазон в обеих группах составлял 20–34 года, то есть самый активный репродуктивный возраст, и все 90 пациенток (100,0%) относились именно к этой категории. Женщины 15–19, 35–44 и 45–49 лет среди обследованных отсутствовали, что подтверждает проведение исследования именно среди активного репродуктивного контингента.

Полученные данные показали отсутствие статистически значимых различий между основной и контрольной группами по возрасту. Кроме того, среди населения в целом возрастная группа женщин, страдающих первичным бесплодием и обращающихся за лечением ЭКО, составляет в основном 20–34 года.

Длительность бесплодия в основной группе составила $5,7 \pm 2,8$ лет, а в контрольной — $4,27 \pm 1,9$ лет ($p < 0,05$). Число пациенток с первичным бесплодием в обеих группах преобладало и составило 60,0% и 52,5%

соответственно, а с вторичным бесплодием — 40,0% и 43,75% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Структурное распределение по типу бесплодия ($p < 0,05$)

Виды бесплодия	основная, n=50		контрольная, n=40		всего, n=100	
	абс	%	абс	%	абс	%
Первичное	30	60,0	21	52,5	45	56,25
Вторичное	20	40,0	19	47,5	35	43,75
Всего	50	100	40	100	90	100,0

При обследовании особое внимание уделялось анамнезу бесплодия у пациенток в группах и анализировалась распространенность гомоцистеина по причинам бесплодия, и в результате исследования было установлено, что наиболее частой причиной бесплодия у женщин обеих групп подтвердился трубный фактор (рис. 2).



Рис. 2. Тип бесплодия и средний возраст обследованных пациенток (M ± m)

Далее был проведен анализ бесплодных пар с гормональными нарушениями (9 пациенток в основной группе и 8 в контрольной) и мужским фактором бесплодия (мужской фактор выявлен у 10 женщин в основной группе и у 14 в контрольной).

Была выявлена значительная разница между основной и контрольной группами по показателям бесплодия неясного генеза, причём в основной группе этот диагноз был подтверждён у 16 женщин, тогда как в контрольной группе был диагностирован самый низкий показатель – у 2 женщин (рис. 3).

Анализ среднего возраста по типу бесплодия показал: в основной группе трубный фактор — 27,1 лет, гормональный — 25,5, неясный — 28,3, мужской — 23,7; в контрольной — 27; 25,3; 28,4 и 23,6 лет соответственно.

Во время исследования среди пациенток с вторичным бесплодием проанализированы результаты предыдущих беременностей (табл. 2). Максимальное количество беременностей в анамнезе составило 4 в основной группе и 3 — в контрольной. В основной группе повторные беременности (две

и более) наблюдались у 7 женщин (14,0%), однократная беременность — у 5 (10,0%).

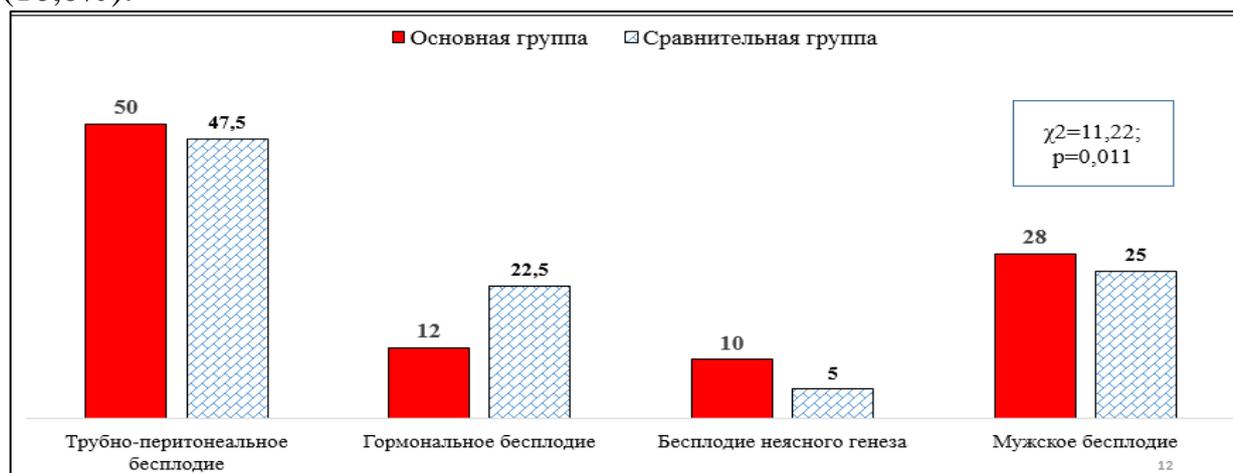


Рис. 3. Сравнительный анализ причин бесплодия в группах (%)

В контрольной группе две и более беременности отмечены у 6 женщин (15,0%), однократная — у 2 (5,0%). Однократные роды зафиксированы у 6 женщин (12%) основной группы и у 4 (10%) контрольной. Повторные роды не встречались в обеих группах.

Таблица 2

Анализ предыдущих беременностей и исходов родов у пациенток с вторичным бесплодием ($p<0,05$)

Показатель		Основная группа, %	Контрольная группа, %
Беременность	один раз	10,0	5,0
	два и более	14,0	15,0
Роды	один раз	12,0	10,0
	два и более	0	0
Неразвивающаяся беременность	один раз	4,0	2,0
	два и более	0	0
Внематочная беременность	один раз	6,0	6,0
	два и более	6,0	6,0

Также установлено, что наиболее распространённым сопутствующим гинекологическим заболеванием среди женщин обеих групп был хронический сальпингоофорит, что свидетельствует о тяжёлом инфекционном анамнезе этих пациенток (табл. 3). Это, вероятно, объясняет высокую частоту трубного фактора бесплодия.

В основной группе хронический сальпингоофорит отмечался у 40,0% пациенток (20 женщин), а в контрольной — у 35,0% (14 женщин). Миома матки выявлена у 5 пациенток основной (10,0%) и у 4 контрольной группы (10,0%).

Средний размер миоматозных узлов не превышал 3,5 см, локализация — интрамуральная и/или субсерозная, без деформации полости матки.

Таблица 3

**Сопутствующие гинекологические заболевания у пациенток
исследуемых групп (p<0,05)**

Заболевание		Основная группа	Контрольная группа	Всего	p
Миома матки	n	5	4	9	
	%	10,0	10,0	10,0	
Аденомиоз	n	2	3	5	
	%	4,0	7,5%	5,55	
Наружный генитальный эндометриоз	n	2	0	2	
	%	4,0	0	2,22	
Хронический салпингоофорит	n	20	14	34	
	%	40,0	35,0	37,8	
Хронический эндометрит	n	2	2	4	<0,05
	%	4,0	5,0	4,44	

По результатам исследования более половины обследованных женщин имели половые инфекции: в основной группе — 60,0%, в контрольной — 50,0%. У каждой десятой пациентки основной группы был хламидийный цервицит (10,0%), тогда как в контрольной группе — 5,0%.

Коагулограмма крови показала, что все параметры у основной группы имели более благоприятные значения по сравнению с контрольной (рис. 4).

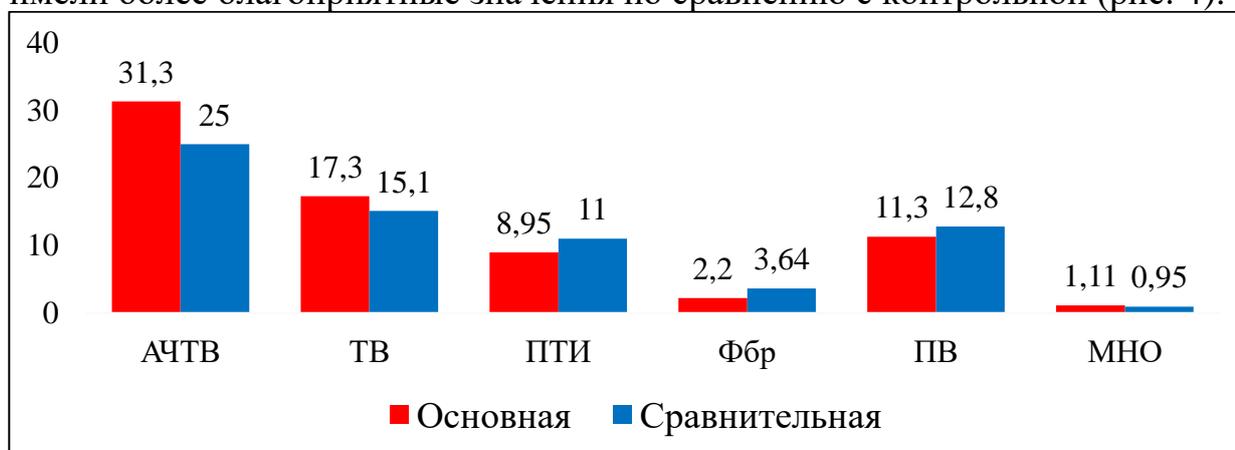


Рис. 4. Результаты коагулограммы крови в исследуемых группах

Следующие важные расчетные результаты биохимического анализа крови были проанализированы по средним значениям результатов, зафиксированных по группам (рисунок 5).

Биохимический анализ крови показал, что большинство показателей находились в пределах нормы и были сопоставимы между группами. Единственным отличием оказалось содержание общего белка: в основной группе — 80, в контрольной — на 13% ниже (рис. 5).

Полученные клинико-лабораторные данные показывают, что при бесплодии перед включением в протоколы ЭКО необходимо определять уровень гомоцистеина. В случае выявления его повышенных или пониженных

значений следует привести их к норме и лишь затем переходить к процедурам ЭКО. Такой подход способствует увеличению вероятности наступления беременности, что подтверждает важную роль гомоцистеина в повышении эффективности ЭКО.

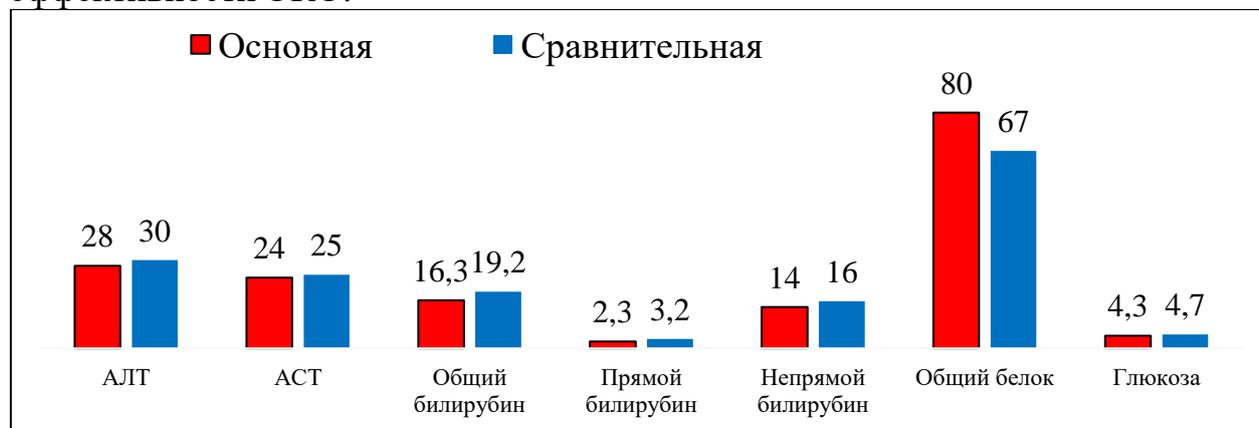


Рис. 5. Результаты биохимического анализа крови у пациенток исследуемых групп

У обеих исследуемых групп пациенток результаты анализа спермы их супругов (спермограмма) показали, что нормальные показатели спермы были выявлены лишь в 58,0% случаев в основной группе и в 58,8% — в контрольной. Согласно результатам исследования, у мужчин, прошедших этап индивидуальной подготовки, уровень нормозооспермии был в 1,3 раза выше.

Патологические варианты спермограммы — астенозооспермия, олигозооспермия, олигоастенотератозооспермия, астенотератозооспермия, олиготератозооспермия — встречались в 1,2–1,5 раза реже по сравнению с мужчинами, не прошедшими индивидуальное лечение (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительные результаты анализа качества спермы (p<0,05)

Анализ спермограммы	Основная, n=50		Контрольная, n=40		Всего	
	n	%	n	%	n	%
нормоспермия	37	74,0	23	57,5	47	58,8
астенозооспермия	1	2,0	2	5,0	3	3,75
олигозооспермия	2	4,0	1	2,5	3	3,75
тератозооспермия	3	6,0	5	12,5	8	10,0
олигоастенотератозооспермия	1	2,0	0	0,0	1	1,25
астенотератозооспермия	5	10,0	6	15,0	11	13,75
олигоастенозооспермия	0	0,0	1	2,5	1	1,25
олиготератозооспермия	1	2,0	2	5,0	3	3,75

В ходе исследования у всех пациенток, проходивших проверку уровня гомоцистеина, результаты были проанализированы, и абнормальные значения разделены на два типа: пациенты с повышенным уровнем гомоцистеина (гипергомоцистеинемия) и пациенты с пониженным уровнем (гипогомоцистеинемия). До этапа индивидуального лечения было

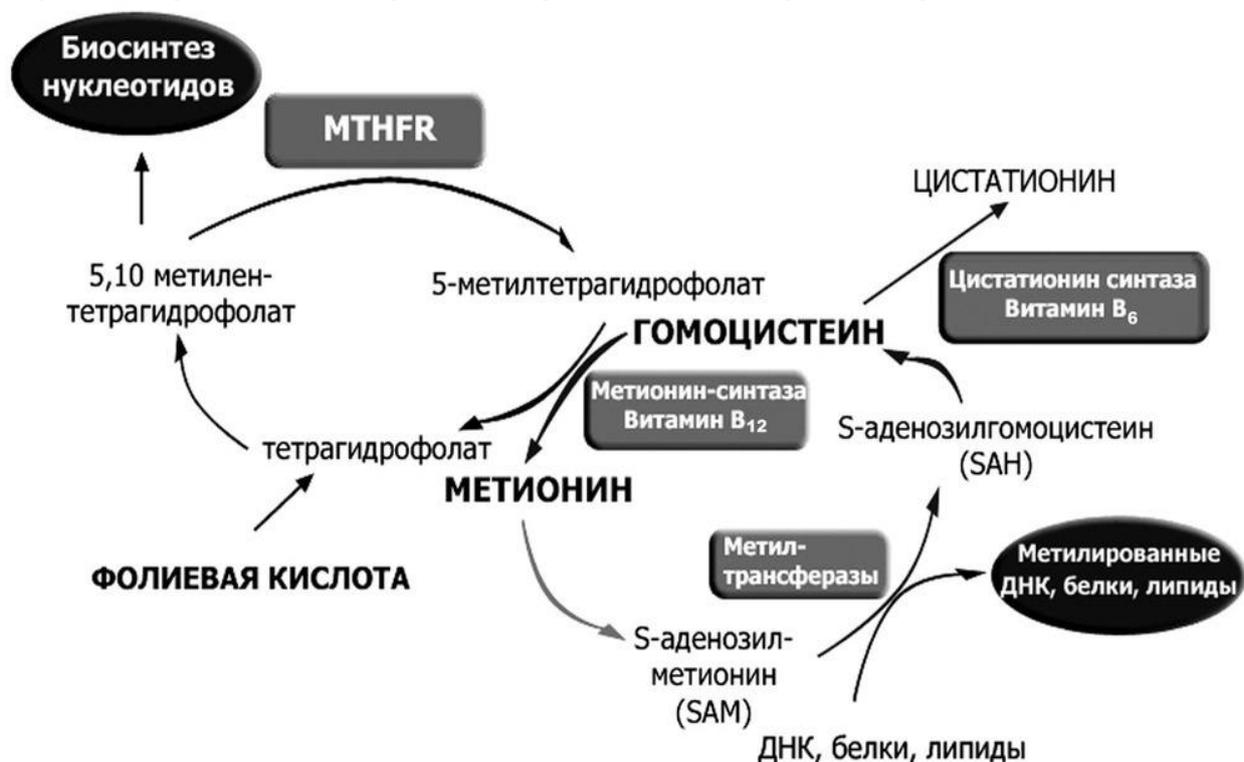
установлено, что частота гипергомоцистеинемии в 2 раза превышала гипогомоцистеинемиию. Частота их встречаемости приведена на рисунке 6.

Гипергомоцистеинемия чаще наблюдалась при первичном бесплодии, вторичном бесплодии, мужском факторе и смешанных формах бесплодия по сравнению с гипогомоцистеинемией (соответственно: 68,0%; 72,0%; 60,0% и 75,0%). Для гипогомоцистеинемии эти показатели составили 32,0%; 28,0%; 40,0% и 25,0%.

Гипергомоцистеинемия - маркер эндотелиальной дисфункции! Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — это нарушение стабильности внутренней оболочки всех кровеносных сосудов и капилляров организма. Гомоцистеин серосодержащая аминокислота, не вырабатывается самостоятельно, является продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Метаболизм протекает в печени, меньшая часть метаболизируется через почки. Гомоцистеин сам по себе является промежуточным звеном в метиониновом цикле, целью которого является генерация метильной группы, необходимой во многих реакциях метилированием.

Причины гипергомоцистеинемии (8ммоль/л и выше): Дефицит витаминов группы «В»; Нездоровый образ жизни; Мутации в генах фолатного цикла; Возраст, пол, системные заболевания; Сопутствующая терапия: КОКи, метотрексат, карбамазепин и т.д.

Причины гипогомоцистеинемии (5ммоль/л и ниже): Дефицит белка; Дефицит серы; Высокий расход глутатиона; Гиперметилирования.



До стимуляции яичников показатели были сравнены по следующим пяти гормональным и биохимическим параметрам: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тиреотропный гормон (ТТГ), С-реактивный белок и ферритин.

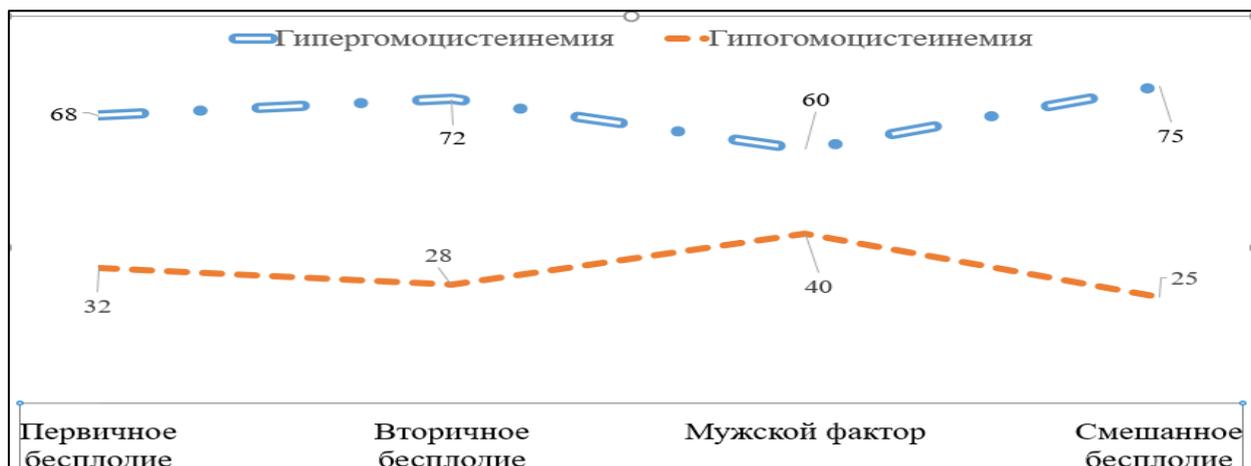


Рисунок 6. Уровни гипергомоцистеинемии и гипогомоцистеинемии.

Значения ФСГ в основной группе составили $6,7 \pm 0,3$, тогда как в контрольной группе — $7,4 \pm 0,5$. Показатели ТТГ составили $1,8 \pm 0,5$ в основной группе и $2,5 \pm 0,6$ в контрольной. ЛГ и С-реактивный белок имели сходные результаты в обеих группах, с небольшим превышением в основной группе: $4,7 \pm 0,2$ и $4,6 \pm 0,4$; $1,9 \pm 0,3$ и $1,8 \pm 0,3$ соответственно ($p > 0,05$). Средние значения ферритина существенно различались: $83,9 \pm 9,0$ в основной группе и $61,4 \pm 4,1$ в контрольной.

На основании результатов исследования нами был усовершенствован комплекс диагностических методов, основанный на определении уровня гомоцистеина у бесплодных пар, готовящихся к программе ЭКО, и оценена его эффективность. В результате оценки эффективности диагностического критерия с использованием ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 7).

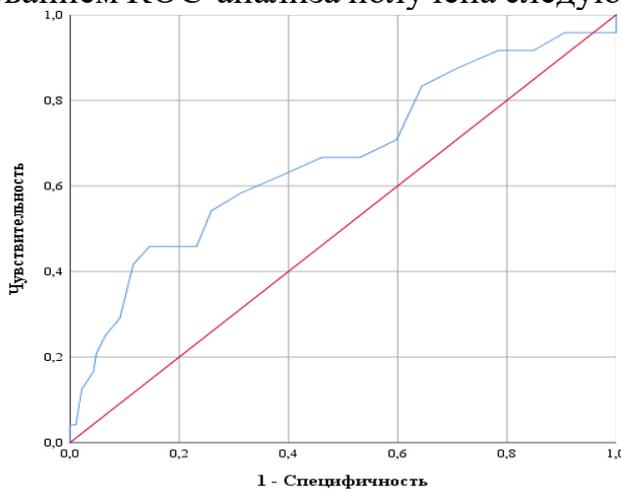


Рисунок 7. ROC-кривая эффективности диагностических критериев у пар с бесплодием в зависимости от полученных результатов исследования

Полученная ROC-кривая характеризуется площадью под кривой (AUC) $0,67 \pm 0,06$ (95% ДИ: $0,55-0,79$). Прогностическая модель была статистически значимой ($p = 0,006$). При выбранном пороговом значении чувствительность данного метода диагностики эффективности ЭКО составила 89,2%, а специфичность — 72,9%. Диагностическая эффективность составила 79,2%.

В четвёртой главе диссертации «Оценка эффективности разработанного метода лечения бесплодных пар для успешного проведения процедуры ЭКО» приведены сравнительные результаты применения предложенного метода ведения пациентов с бесплодием при проведении ЭКО и исходы наступившей беременности. При этом были проанализированы ключевые показатели этапа трансвагинальной пункции (ТВП), считавшегося важнейшей стадией протокола ЭКО: число полученных фолликулов, количество антральных фолликулов, объём фолликулярной жидкости, число ооцитов и их качественные характеристики.

Несмотря на идентичность протоколов стимуляции яичников и выбора препаратов в обеих группах, длительность стимуляции определялась индивидуально. Итоговый сравнительный анализ показал, что средняя продолжительность стимуляции в основной группе составила $9,4 \pm 0,2$ дня, тогда как в контрольной группе — $10,5 \pm 0,3$ дня. Таким образом, у женщин, получавших лечение, длительность стимуляции сократилась в среднем на 1 день, что, в свою очередь, способствовало повышению экономической эффективности и снижению риска гиперкоагуляции ($p < 0,05$) (рис. 8).



Рисунок 8. Продолжительность стимуляции яичников ($p < 0,05$).

Перед проведением трансвагинальной пункции препараты, использованные в период стимуляции, были распределены по группам в соответствии с их применением (рис. 9). При этом как в основной, так и в контрольной группе Гонал в дозировке 250 назначался одинаково.

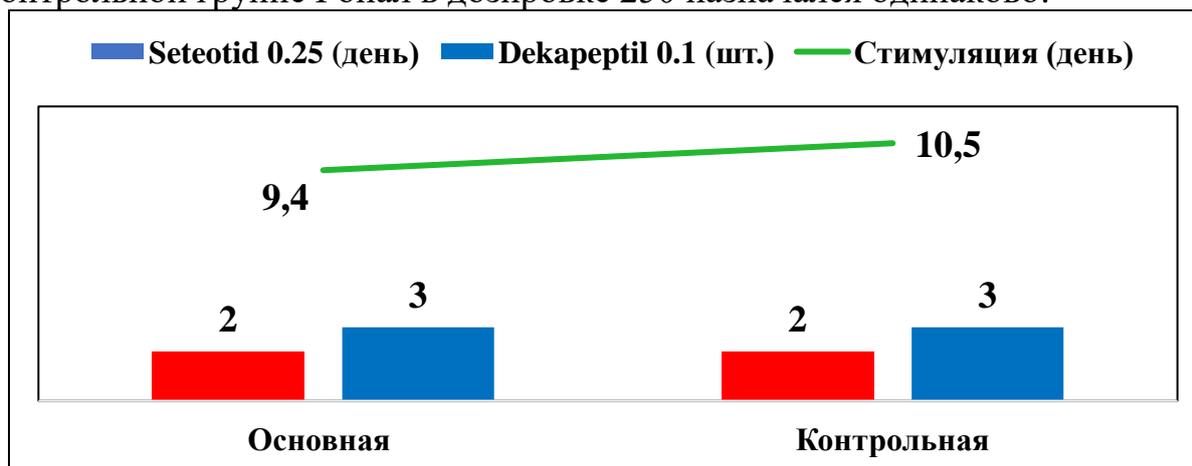


Рисунок 9. Препараты для стимуляции и их влияние на продолжительность стимуляции в группах

При трансвагинальной пункции у пациенток обеих групп были зафиксированы весьма индивидуальные результаты. В основной группе женщин количество антральных фолликулов после стимуляции и при

проведении ТВП составило в среднем $11,75 \pm 1,45$, что было несколько выше по сравнению с контрольной группой ($11,39 \pm 1,28$) (рис. 10).

Среднее количество полученных фолликулов при пункции в первой группе составило $12,6 \pm 1,33$, в контрольной группе — $12,18 \pm 1,66$. Количество ооцитов стадии М2, выделенных из фолликулярной жидкости, в основной группе оказалось значительно выше, чем во второй: $8,95 \pm 1,29$ против $8,0 \pm 1,90$ соответственно ($p < 0,05$).

На диаграмме (рис. 9) наглядно видно, что в группе пациенток, у которых уровень гомоцистеина был проверен и нормализован, показатели оказались выше, тогда как в контрольной группе отмечались статистически значимые различия по всем критериям.



Рисунок 10. Показатели трансвагинальной пункции и полученных яйцеклеток при ЭКО в группах, $p < 0,05$ ($M \pm m$).

Далее с помощью корреляционного анализа была проведена сравнительная оценка достоверности связи показателей полученных яйцеклеток при ТВП у пациенток основной группы. Было установлено, что количество антральных фолликулов в процессе пункции имело корреляцию в диапазоне от минимального значения 12,82 до максимального 19,68 ($p < 0,05$) (рис. 11).

Количество полученных фолликулов и ооцитов стадии М2 в основной группе коррелировало в пределах: от 5,46 до 15,07 и от 9,74 до 14,96, соответственно ($p < 0,05$).

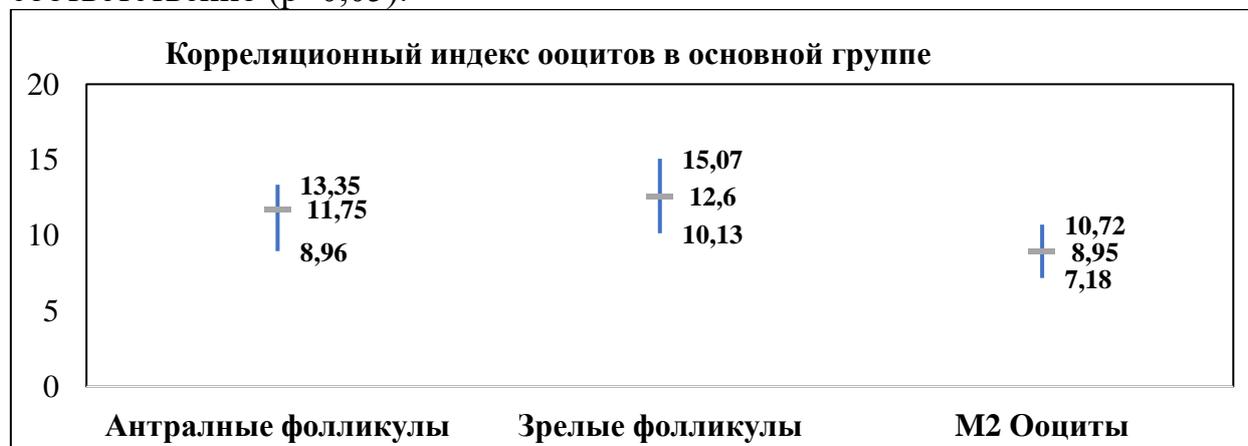


Рисунок 11. Корреляционный анализ и показатели достоверности связи полученных яйцеклеток при ТВП. Основная группа.

С помощью корреляционного анализа был проведен сравнительный анализ индекса достоверности яйцеклеток, полученных при трансвагинальной пункции яичников у пациенток контрольной группы, получавших протокол ЭКО (рис. 12). Согласно его данным, у пар, получавших протокол ЭКО без тестирования на гомоцистеин, значения клеток, полученных при трансвагинальной пункции, также сохраняли индивидуальную категорию, в связи с чем коэффициенты корреляции достоверности в этой группе достоверно различались по сравнению с основной группой. Средние значения числа антральных фолликулов, полученных при пункции фолликулов и ооцитов стадии М2 составили соответственно от 9,55 до 15,97, от 6,32 до 13,05 и от 8,3 до 16,02, $p < 0,05$.



Рисунок 12. Контрольная группа. Корреляционный анализ и показатели достоверности связи полученных яйцеклеток при ТВП.

Другим важным критерием исследования стало качество ооцитов, полученных при пункции. Было установлено, что среднее количество ооцитов стадии М2 в основной группе составило $8,95 \pm 0,87$, что значительно выше, чем во второй группе — $8,0 \pm 1,26$ ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ качества ооцитов стадии М2 показал, что различия между двумя группами были статистически значимыми. Одним из ключевых показателей протокола ЭКО — качеством ооцитов — в основной группе достигались значения от 7,11 до 11,2, тогда как в контрольной группе — от 5,44 до 10,56 ($p < 0,05$) (рис. 13).



Рисунок 13. Сравнительный корреляционный анализ качества ооцитов, полученных при ТВП

В таблице 5 представлена оценка вероятности адекватного ответа яичников в протоколах ЭКО у женщин исследуемых групп и риска получения «слабого» ответа, то есть вероятности получения достаточного количества ооцитов (OR). Таким образом, вероятность получения 6 и более ооцитов в основной группе составила 78,0%, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой (88%) (OR=1,95, $p<0,05$). Полученные данные показывают, что нормализация уровня гомоцистеина имеет важное значение для повышения эффективности ЭКО за счёт увеличения вероятности получения достаточного количества ооцитов.

Таблица 5

Количество полученных ооцитов в группах

Количество ооцитов	Группы		OR	p
	основная, n=50	контрольная, n=40		
2-5	6	9	1,2	< 0,05
	12,5%	22,0%		
6 и более	44	31		< 0,05
	88%	78,0%		

Анализ показал, что у женщин, прошедших индивидуальную программу лечения, вероятность получения более 6 яйцеклеток была в 1,4 раза выше, чем у пациенток контрольной группы. Коррекция уровня гомоцистеина в программе ЭКО привела к положительным результатам: количество полученных фолликулов составило $9,25 \pm 1,33$ против $8,68 \pm 1,66$ в контрольной группе; количество зрелых ооцитов M2 — $13,65 \pm 1,29$ против $12,16 \pm 1,90$; количество ооцитов M1 достоверно увеличилось с $2,8 \pm 0,8$ до $3 \pm 0,95$, тогда как количество GV снизилось с $4 \pm 0,65$ до $1,2 \pm 0,55$ ($p<0,05$). Это, в свою очередь, способствует успешному оплодотворению, формированию морфологически качественных эмбрионов и увеличению шансов наступления беременности.

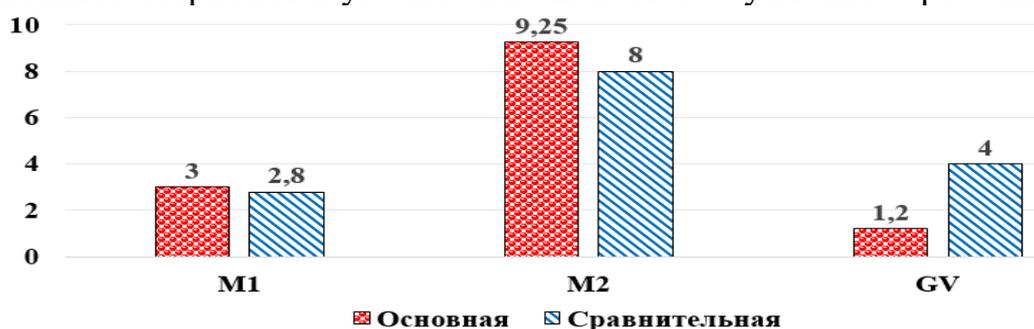


Рисунок 14. Качественные показатели ооцитов, полученных при пункции в программах ЭКО, (M)

Анализ качества ооцитов, полученных при пункции в группах (рис. 14), показал, что среднее количество зрелых ооцитов стадии M2 в основной группе составило 9,25, тогда как в контрольной группе — 8,0. Количество ооцитов стадии M1 составило соответственно 3,0 и 2,8, а число ооцитов стадии GV — 1,2 против 4,0.

Как видно из рисунка 14, показатель незрелых GV ооцитов в основной группе оказался почти в 3 раза ниже по сравнению с контрольной.

В ходе исследования и по его завершении сравнительный анализ показателей оплодотворения и числа эмбрионов в группах показал, что у пациенток, у которых уровень гомоцистеина был предварительно проверен и нормализован, результаты были достоверно выше. Так, количество нормальных оплодотворений категории 2pn составило $8,12 \pm 0,80$ против $7,26 \pm 1,11$ в контрольной группе ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают важность уровня гомоцистеина как ключевого критерия эффективности программы ЭКО.

Количество эмбрионов после пункции также оказалось выше в основной группе: $5,35 \pm 0,57$ против $4,37 \pm 0,57$ в контрольной ($p < 0,05$).

На 3-й день развития доля эмбрионов класса С (высокого качества) в основной группе была почти вдвое выше — 10,0% против 6,0% ($p < 0,05$), что имеет существенное клиничко-эмбриологическое значение (табл. 6).

Таблица 6.

**Морфологические характеристики эмбрионов в группах.
(А - основная группа, К - контрольная группа. * - $p < 0,05$)**

Показатель	Характеристики эмбрионов							
	А класс		В класс		С класс		Морулы	
	А	К	А	К	А	К	А	К
Развитие эмбрионов, 3-день	21	29	11	10	5*	3*	3*	8*
частота %	52,5	58,0	27,5	20,0	10,0	6,0	7,5	16,0

По итогам морфологической оценки эмбрионов в основной группе число высококачественных эмбрионов оказалось значительно выше, чем во второй группе (табл. 7).

Таблица 7.

Результаты оценки качества 5-дневных эмбрионов, (М)

Оценки качества по морфологии эмбрионов	Группы		p
	Основная группа	Контрольная группа	
А класс	$3,12 \pm 0,42$	$1,71 \pm 0,30$	$< 0,05$
В класс	$1,08 \pm 0,16$	$0,95 \pm 0,18$	
С класс	$0,65 \pm 0,13$	$0,50 \pm 0,13$	
Морулы	$0,61 \pm 0,17$	$1,16 \pm 0,57$	

По показателям здорового оплодотворения и среднего количества эмбрионов 2pn здоровое оплодотворение и среднее количество эмбрионов были выше у пар, прошедших индивидуальное лечение.

У пар, прошедших индивидуальное лечение, доля эмбрионов класса А выросла с 40% до 62,5%, в то время как доля морфологически слабых

эмбрионов класса D (морулы) снизилась с 32,5% до 7,5%. В протоколах ЭКО при нормализованном уровне гомоцистеина качество эмбрионов категории 2pn составило $8,12 \pm 0,80$ против $7,26 \pm 1,11$ в контрольной группе.

Коррекция уровня гомоцистеина способствовала улучшению результатов: количество эмбрионов класса А увеличилось в 1,5 раза — с $1,71 \pm 0,30$ до $3,12 \pm 0,42$ ($p < 0,05$); различий по классам В и С выявлено не было, а количество эмбрионов класса D (морулы) снизилось более чем в 2 раза — с $1,16 \pm 0,57$ до $0,61 \pm 0,17$.



Рисунок 15. Корреляция достоверности связи общего числа эмбрионов в группах

В контрольной группе показатели достоверности колебались от низкого уровня (1,0) до среднего уровня 6,0, при среднем значении 5,31 ($p < 0,05$). Следовательно, уровень гомоцистеина играет ключевую роль в формировании количества эмбрионов (рис. 15).

В контрольной группе беременность после первой программы ЭКО и переноса одного эмбриона была зарегистрирована у 19 пар (47,5%), тогда как в основной группе, где гомоцистеин был нормализован, беременность наступила у 31 пары (62,0%) (рис. 16). Таким образом, разница между группами составила 12,5%, что является наиболее ярким подтверждением значения гомоцистеина в лечении бесплодия с помощью ЭКО.



Рисунок 16. Результаты наступления беременности, (абс, %)

В Таблице 8 приведён анализ вероятности наступления беременности (OR) у женщин исследуемых групп после протоколов ЭКО: в основной группе

с нормализованным уровнем гомоцистеина и в контрольной группе, где его уровень не определялся.

Таблица 8

Показатели вероятности наступления беременности (OR) в группах основной и контрольной

ЭКО — беременность	Группы		OR	p
	основная	контрольная		
Беременность не наступила	19 (38,0%)	21 (52,5%)		> 0,05
Беременность наступила	31 (62,0%)	19 (47,5%)	1,8	< 0,05

Таким образом, вероятность наступления беременности в основной группе составила 62,0%, что достоверно выше, чем в контрольной (47,5%) (OR = 1,80; p<0,05).

У пар, прошедших индивидуальное лечение, частота наступления беременности оказалась в 1,3 раза выше по сравнению с пациентами контрольной группы — соответственно 62%. Этот показатель демонстрирует, что коррекция уровня гомоцистеина повышает эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в среднем в 1,3 раза.

В парах, подготовленных к ЭКО с нормализованным уровнем гомоцистеина, частота наступления беременности увеличилась с 48% до 62,5% (в 1,3 раза). При этом у 100% женщин основной группы беременность протекала без осложнений в I триместре, тогда как в контрольной группе — у 92% (рис. 17).

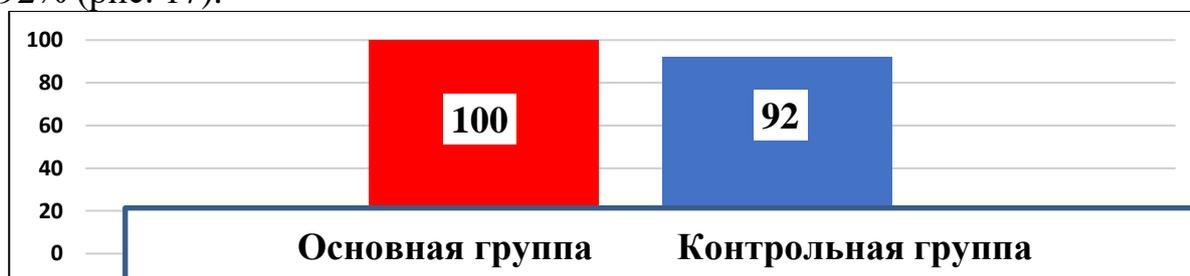


Рисунок 17. Результаты течения I триместра беременности, (абс, %)

Полученные данные подтверждают, что при бесплодии до начала протокола ЭКО необходимо определять уровень гомоцистеина; в случаях выявления повышенных или пониженных значений следует привести его в норму, а затем переходить к процедурам ЭКО. Это существенно повышает вероятность наступления беременности и эффективность программ ЭКО.

На основании проведённого исследования нами разработан специальный алгоритм подготовки к ЭКО (рис. 1). Согласно ему, при уровне гомоцистеина >8 nmol/l рекомендуется витаминно-минеральная поддержка, добавки фолата и витамина B12 (метилфолат), стимулирующие превращение гомоцистеина в метионин.

В случаях гипергомоцистеинемии на этапе подготовки к ЭКО назначается метилфолат 400–800 мкг в комбинации с витамином B6 (1,3 мг) и метилкобаламином (B12) в дозе 1000 мкг.

Длительность лечения составляла 1-3 месяца, однако 1 раз в 1 месяц уровень гомоцистеина в крови контролировался. В то же время перед процедурой эмбриотрансфер на 2-й день менструации уровень гомоцистеина был замечен в крови.

Продукты, богатые фолиевой кислотой



Дополнительно применяются антиоксиданты — селен и цинк, способствующие улучшению метаболизма гомоцистеина и снижению окислительного стресса. Рекомендуется коррекция образа жизни: отказ от курения и алкоголя, регулярная физическая активность, что улучшает кровообращение и стабилизирует уровень гомоцистеина. Диета: употребление продуктов, богатых фолатами (зелень, орехи, рыба). Если уровень гомоцистеина не снижается до 5–8 nmol/l, назначаются гепатопротекторы; при достижении нормы пациентка допускается к протоколу ЭКО. При гипогомоцистеинемии (<5 nmol/l) назначается S-аденозилметионин (SAMe, адеметионин) 400 мг 2 раза в день (20 дней) либо адеметионин 800 мг в сутки (20 дней) и внутривенное введение глутатиона 600 мг (5–10 дней). После терапии уровень гомоцистеина контролируется, и при достижении 5–8 nmol/l проводится ЭКО.

Применение данного алгоритма позволило повысить эффективность циклов ЭКО, улучшить качество ооцитов и эмбрионов, а также увеличить частоту наступления и благополучного течения беременности. Определение уровня гомоцистеина должно быть обязательным диагностическим мероприятием при подготовке к ЭКО. Коррекция уровня гомоцистеина до оптимального диапазона (5,0–8,0 nmol/l) обеспечивает получение высококачественных ооцитов M2 и повышает результативность эмбриотрансфера.

Несмотря на то, что референсные значения гомоцистеина считаются 10–15 nmol/l, для достижения максимальных результатов в ЭКО рекомендуется диапазон 5,0–8,0 nmol/l.

ВЫВОДЫ

1. Коррекция уровня гомоцистеина в программе ЭКО привела к улучшению результатов: количество полученных фолликулов составило $9,25 \pm 1,33$ против $8,68 \pm 1,66$ в контрольной группе; количество зрелых ооцитов M2 — $13,65 \pm 1,29$ против $12,16 \pm 1,90$; количество ооцитов M1 увеличилось с $2,8 \pm 0,8$ до $3 \pm 0,95$, а GV снизилось с $4 \pm 0,65$ до $1,2 \pm 0,55$ ($p < 0,05$). Доля пациенток, у которых получено ≥ 6 ооцитов, составила 87,5% в основной группе и 78,0% в контрольной (OR=1,2; $p < 0,05$).

2. В протоколах ЭКО с нормализованным уровнем гомоцистеина число оплодотворений категории 2pn составило $8,12 \pm 0,80$ против $7,26 \pm 1,11$ в

контрольной группе. Коррекция гомоцистеина увеличила количество эмбрионов класса А (с $1,71 \pm 0,30$ до $3,12 \pm 0,42$; $p < 0,05$), не изменив число эмбрионов классов В и С, и снизила количество морул (класс D) в 2 раза — с $1,16 \pm 0,57$ до $0,61 \pm 0,17$.

3. Учитывая, что у бесплодных пар, готовящихся к программе ЭКО, отклонения уровня гомоцистеина от нормы встречаются у каждой 8-й женщины (16%, 80% гипер- и 10% гипогомоцистеинемия) и каждого 10-го мужчины (10%), диагностические мероприятия перед проведением процедуры ЭКО были улучшены и имели чувствительность 89,2% (95%ДИ 67,8-95,9), специфичность 72,9% (95%ДИ 60,5-84,1) и диагностическую эффективность 79,2% (95%ДИ 70,9-86,7%) ($AUC=0,892$; $p < 0,05$).

4. Определение уровня гомоцистеина и его нормализация у пар с гипер- и гипогомоцистеинемией путем индивидуализированного лечения привели к положительным результатам. В результате нормализации уровня гомоцистеина частота наступления беременности у бесплодных пар, прошедших ЭКО, увеличилась от 48% до 62,5% (до 1,3 раза) ($p < 0,05$).

5. В программах ЭКО при достижении рекомендуемого уровня гомоцистеина (5,0-8,0 ммоль/л) по сравнению с группой без определения гомоцистеина риск угрозы самопроизвольного выкидыша снижался в 1,8 раза ($r=0,002$) и было показано отсутствие выкидышей, при этом в 100% случаев наблюдался переход беременности из 1-го триместра в следующий.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

OKHUNOVA SHAKHNOZA BOTIRJON KIZI

**IMPROVEMENT OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MEASURES IN
THE CYCLE OF IN VITRO FERTILIZATION DEPENDING ON THE
AMOUNT OF HOMOCYSTEINE**

14.00.01- Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under №B2023.3PhD/Tib3697.

The dissertation has been prepared at the Tashkent state medical university.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website on Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Informational and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Sadikova Dilfuza Ravshanbekovna**
candidate of medical sciences, associate professor

Official opponents: **Kurbanov Djakhongir Djamalovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Karimova Feruza Djavdatovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health**

Defence will take place “__” _____ 2025, at ___ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent state medical university (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax: (+99871)-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation is registered in Information - resource center of Tashkent state medical university (registration No _____). The text of the dissertation is available at the Information Research center at the following address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2025 year.
(mailing report _____ on «__» _____ 2025 year).

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

X.A. Akramova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Associate Professor

K.N. Khaitov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to investigate the relationship between the severity of uteroplacental-fetal blood flow disorders and the course of COVID-19 in pregnant women in order to improve the tactics of management, prognosis and prevention of obstetric and perinatal complications Improving the quality of eggs and embryos, the onset and course of pregnancy in in vitro fertilization cycles by improving therapeutic measures aimed at identifying and correcting homocysteine levels in infertility.

Research objectives:

To conduct a comparative assessment of the impact of homocysteine levels on the quality of eggs (M2, M1, GV) and sperm in infertile couples undergoing in vitro fertilization (IVF) programs;

To comparatively evaluate the impact of homocysteine levels on the quality of embryos (2pn, A, B, C, D) obtained from infertile couples undergoing IVF programs;

To improve the diagnostic method by identifying abnormal homocysteine levels in infertile couples preparing for an IVF program and assessing its effectiveness;

To evaluate the effectiveness of the developed treatment method depending on the homocysteine level in infertile couples preparing for an IVF program based on pregnancy rates;

To comparatively assess the course of the first trimester of pregnancy with the recommended homocysteine level (5.0–8.0 nmol/l) in IVF programs.

The object of the study was 90 married couples who underwent the in vitro fertilization procedure

The subject of the study was blood serum samples of married couples, women's eggs, sperm analysis of men and embryos.

Research methods. In the study, clinical, biochemical, molecular biological, instrumental, morphological and statistical research methods were used to develop a method for managing infertile couples in order to improve the results of IVF.

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been proven that the identification and elimination of risk factors at the stage of preparation of infertile couples for the IVF program increases its effectiveness by 3.2 times ($p < 0.01$);

it has been proven that the identification and correction of the homocysteine level in the blood of infertile couples at the stage of preparation for IVF reduces the duration of ovarian stimulation by 2.9 times ($p = 0.002$);

an inverse correlation has been proven between the pathological level of homocysteine detected before IVF and the quality of oocytes and embryos: the quality of M2 oocytes is reduced by 1.12 times ($p = 0.02$), M1 — by 1.1 times ($p = 0.001$), class A embryos — by 1.82 times ($p < 0.05$); a reduction in the risk of miscarriage ($\chi^2 = 9.12$; $p < 0.05$) and spontaneous abortion ($\chi^2 = 10.8$; $p < 0.01$) in the first trimester of pregnancy has been proven when the developed IVF algorithm is followed.

The practical results of the study are as follows:

it has been substantiated that determining the level of homocysteine in the blood of infertile couples before IVF reliably increases its effectiveness;

a correlation has been established between pathological levels of homocysteine and the duration of the IVF program;

The correlation has been confirmed between the pathological level of homocysteine detected before the start of IVF and the quality of eggs (M2, M1, GV), sperm and embryos (2pn, A, B, C, D);

use of an improved method of management and treatment of infertile couples with the inclusion of vitamin complexes and hepatoprotectors in the therapy algorithm contributes to the successful outcome of the IVF program and reduces the frequency of obstetric complications during pregnancy.

The reliability of the research results is substantiated by the theoretical approach and methods used in the work, the methodological correctness of the studies conducted, adequate selection of materials, the modernity of the methods used, the objectivity of clinical, biochemical, molecular biological, instrumental, morphological and statistical research methods that complement each of them in determining the role of homocysteine in the successful outcome of IVF, comparison with international and domestic experience, conclusions, confirmation of the results obtained by competent authorities.

Scientific and practical significance of the research results. The scientific significance of the study results is that the pathological level of homocysteine in the blood of infertile couples before the start of the IVF program statistically reliably correlates with the effectiveness of the IVF cycle, the quality of eggs, sperm and embryos, which made it possible to substantiate the theoretical basis for statistically significant differences in the indicators in pregnant women after IVF compared to the control group.

The practical significance of the study is that the improvement and implementation of the method of managing infertile couples taking into account the pathological level of homocysteine allows to reduce the duration of the IVF program, improve the quality of eggs (M2, M1, GV), sperm and embryos (2pn, A, B, C, D), increase the effectiveness of the IVF procedure and reduce the incidence of pregnancy pathologies.

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

Publication of the research results. A total of 13 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, of which 8 articles were published in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations, including 5 articles in national and 3 in foreign journals.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The total volume of the dissertation is 106 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I Бўлим (I часть; I part)

1. М.М. Максудова, Д.К. Нажмутдинова, М.Т. Ахмедова, Ш.Б. Охунова, М.М. Халилова, С.А. Худойбердиева, С.М. Максудова. Сравнительный анализ применения микронизированного прогестерона и кломифен цитрата для подавления преждевременной овуляции// Дерматовенерология ва репродуктив саломатлик янгиликлари. Тошкент, 2023. №2. 38-41 бетлар (14.00.00; №14).
2. Sh. Okhunova, D. Sadikova, M. Maksudova. The role of elevated homocysteine levels in gynecology and pregnancy// Дерматовенерология ва репродуктив саломатлик янгиликлари. Тошкент, 2023. №2. 44-46 бетлар (14.00.00; №14).
3. Садикова Д.Р., Охунова Ш.Б., Максудова М.М., Ирناзарова Д.Х. Беременность и исходы беременности у пар с высоким и низким уровнем гомоцистеина// Журнал медицина и инновации. Тошкент, 2023. №1(9). 252-258 бетлар (14.00.00; Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси Раёсатининг 2021-йил 30-апрелдаги 296/5-сон қарори).
4. Okhunova Shakhnoza. Pregnancy and pregnancy outcomes in couples with high and low homocystein // International Journal of Health Systems and Medical Sciences. USA. Volume 2, No.2, February-2023. P117-119 (14.00.00; Index Copernicus, ОАК №12 база).
5. Okhunova Sh.B., Sadikova D.R. Improving treatment-diagnostic measures aimed at identifying and correcting low or high levels of homocysteine// Journal of Advanced Zoology. India. Volume 44, Issue S7, 2023. P779-783. (14.00.00; Scopus, ОАК №3 база).
6. Oxunova Sh.B., Sadikova D.R. Ekstrakorporal urug‘lantirish sikli samaradorligini gomosistein miqdoriga bog‘liqligini baholash// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Тошкент, 2025. №1. 162-166 бетлар (14.00.00; №13).
7. Okhunova Sh.B., Sadikova D.R., Maksudova M.M. Ekstrakorporal urug‘lantirish siklida bo‘lgan ayollarning gomosistein darajasini baholash// Гуманитар ва табиий фанлар журнали. Тошкент, 2025. №1/22. 136-140 бетлар (14.00.00; Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси Раёсатининг 2023-йил 5-майдаги 337-сон қарори).
8. Okhunova Sh.B., Sadikova D.R., Maksudova M.M. Assessment of Homocysteine Levels During in Vitro Fertilization Cycles: Diagnostic and Treatment Strategies// American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(6): 1898-1900. DOI: 10.5923/j.ajmms.20251506.56 (14.00.00; №2).

II Бўлим (II часть; II part)

9. Максудова М.М., Охунова Ш.Б., Ахмедова М.Т., Максудова С.М. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий, направленных на

вывлечение и коррекцию низкого и высокого уровня гомоцистеина// Современные подходы к стандартизации оказания медицинской помощи в акушерско-гинекологической практике. Материалы научно-практической конференции посвященной памяти д.м.н, профессора А.С. Мордухович.Ташкент, 23.02.2023. С220-222.

10. Охунова Ш.В., Sadikova D.R. EКУ dasturiga tayyorlash bosqichida bepishtligi mavjud juftliklarda gomosisteinining yuqoriligi va pastligi tashxislash va korrektsiyalash algoritmini ishlab chiqish.//Электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган дастур.-27.06.2023.-№ DGU 25975.

11. Sadikova D.R., Охунова Ш.В. “Ekstrakorporal urug‘lantirish siklida gomosistein miqdorini barqarorlashtirish orqali davolash usuli//Услугий тавсиянома. Тошкент. 2024. 18бет.

12. Охунова Ш.В., Максудова М.М., Садикова Д.Р. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий, направленных на выведение и коррекцию низкого и высокого уровня гомоцистеина// Репродуктивная медицина и генетика. Тезисы II Конгресса Ассоциации репродуктивной медицины Узбекистана «Репродуктивные технологии- путь к новой жизни». Ташкент, апрель, 2024. С28-33.

13. Dilfuza R. Sadikova, Shakhnoza B. Okhunova. Improving treatment-diagnostic measures aimed at identifying and correcting low or high levels of homocysteine// International Conference on Patient-Centered Approaches to Medical Intervention, London, September 27-28, 2024. P61-63.

Avtoreferat O‘zMPU «Ilmiy axborotlari» jurnali tahriryati
tomonidan 2025-yil 03-noyabrda tahrirdan o‘tkazildi.



Bosishga ruxsat etildi. 04.11.2025 y.
Qog‘oz bichimi 60x84 1/16. Times New Roman
garniturasida terildi.
Ofset uslubida oq qog‘ozda chop etildi.
Nashriyot hisob tabog‘i 4.0, Adadi 100. Buyurtma № 20-11
Bahosi kelishuv asosida

«ZUXRO BARAKA BIZNES» MChJ
bosmaxonasida chop etildi.
Manzil: Toshkent shahar Chilonzor tumani,
Bunyodkor shoh ko‘chasi 27 A–uy.