ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.05 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

УЗЛУКСИЗ ТИББИЙ ТАЪЛИМ МИЛЛИЙ ИНСТИТУТИ

МАМАДАЛИЕВА ДИЛДОРАХОН МУРОДИЛЖОН ҚИЗИ

ЁРДАМЧИ РЕПРОДУКТИВ ТЕХНОЛОГИЯЛАР ДАСТУРЛАРИДА РЕКОМБИНАНТ ГОНАДОТРОПИНЛАРДАН ФОЙДАЛАНИШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

УЎК: 616.24-002-055.2:618.36-008.46:616.98]-071:572.7

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Мамадалиева Дилдорахон Муродилжон қизи
«Ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларида рекомбинант гонадотропинлардан фойдаланишни такомиллаштириш» …..... 3

Мамадалиева Дилдорахон Муродилжон кизи
«Оптимизация применения рекомбинантных гонадотропинов в программах вспомогательных репродуктивных технологий» ……..... 25

Mamadalieva Didorakhon Murodiljon kizi
«Optimization of the use of recombinant gonadotropins in assisted reproductive technology programs» …….. 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works……...……. 52

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.05 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

УЗЛУКСИЗ ТИББИЙ ТАЪЛИМ МИЛЛИЙ ИНСТИТУТИ

МАМАДАЛИЕВА ДИЛДОРАХОН МУРОДИЛЖОН ҚИЗИ

ЁРДАМЧИ РЕПРОДУКТИВ ТЕХНОЛОГИЯЛАР ДАСТУРЛАРИДА РЕКОМБИНАНТ ГОНАДОТРОПИНЛАРДАН ФОЙДАЛАНИШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2025.2.PhD/Tib5740 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Узлуксиз Тиббий Таълим Миллий институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	**Гафурова Феруза Ахраровна** тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Пахомова Жанна Евгеньевна** тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Туксанова Дилбар Исматовна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	**Республика Ихтисослаштирилган Она ва Бола саломатлиги илмий-амалий тиббиет маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.06/2025.27.12.Tib.01.05 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tashmeduni@gmail.com).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2026 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. Хаитов
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 жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ, 2023) маълумотларига кўра, “бугунги кунда катта ёшли аҳоли орасида бепуштликнинг тарқалиши тахминан 17,5%ни ташкил этади, бу дунёдаги ҳар олтинчи одамига тўғри келади”[1]. Маълумотларга кўра, Европада турмуш қурган жуфтликларнинг тахминан 10%, АҚШда 8–15% ва Канадада 17% га яқини бепуштликдан азият чекмоқда. Мамлакатимизда эса бепушт никоҳлар частотаси турли ҳудудлар ва тадқиқотлар натижаларига кўра 8,0% дан 17,8% гача бўлиб, мазкур муаммонинг тиббий, ижтимоий ва демографик аҳамияти юқори эканлигини кўрсатади. Репродуктив технологиялар соҳасида эришилган ютуқларга қарамай, Европа инсон репродуктив ва эмбриология жамияти ҳисоботларига кўра, “экстракорпорал уруғлантиришнинг барча циклларида учун ҳомиладорликнинг клиник юзага келиш частотаси фолликулалар пункцияси учун 29,1% ва эмбриотрансфер учун 33,2% ни ташкил этди”.

Жаҳонда бепуштлик мавжуд аёлларда экстракорпорал уруғлантиришнинг салбий оқибатлари бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу муолажалар самарадорлигини пасайтирадиган яширин, аммо потенциал ўзгартириладиган омилларни чуқурроқ ташхислаш ва бартараф этиш заруратини келтириб чиқаради. Ҳозирги вақтда турли овариал стимуляция протоколларида рекомбинант гонадотропинларни қўллашнинг эмбриологик ва репродуктив натижаларга таъсири, шунингдек стимуляция вақтидаги гормонал кўрсаткичларнинг прогностик аҳамияти бўйича маълумотлар етарли эмас ва мавжуд маълумотлар қарама-қарши хусусиятга эга. Шу муносабат билан диссертациямизнинг танланган йўналиши жуда долзарб бўлиб, ўтказилган таҳлил амалий соғлиқни сақлашга, репродуктив ёшдаги бепушт аёлларга тиббий ёрдам кўрсатишда илмий асосланган ёндашувларни такомиллаштиришга имкон беради.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, бепуштлик мавжуд аёлларга экстракорпорал уруғлантириш усули орқали самарали тиббий ёрдам кўрсатиш учун қулай шарт-шароитлар яратиш, репродуктив саломатликни муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив имкониятларини яхшилаш ва ёрдамчи репродуктив технологиялар самарадорлигини оширишга 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 келиб чиқиб, экстракорпорал

[1]WHO. Infertility/ 28 November 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility

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

уруғлантириш дастурлари самарадорлигига рекомбинант гонадотропинлар, турли овариал стимуляция протоколлари ва гормонал мониторинг кўрсаткичларининг таъсирини баҳолаш ҳамда даволаш тактикасини индивидуаллаштириш имкониятларини оптималлаштириш бўйича тадқиқотлар ўтказиш 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, 2021 йил 6 майдаги «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислоҳотларни 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 сўнгги йилларда ёрдамчи репродуктив технологиялар (ЙРТ) турли шаклдаги бепуштликни даволашда етакчи ўрин егаллади (Gardner Д.К., 2025; Троунсон А., 2026). Назорат қилинадиган овариал стимуляция протоколлари, эмбриологик технологиялар ва эмбрионларни култивация қилиш усулларининг такомиллашуви бепуштликни даволаш дастурларининг самарадорлигини сезиларли даражада оширди (Собо А., 2025; ESHRE Consortium, 2025). Шунга қарамай, тухумдонларни стимуляция қилишни оптималлаштириш ва экстракорпорал уруғлантириш (ЕКУ) дастурларининг самарадорлигини ошириш масаласи ҳануз долзарб илмий муаммо бўлиб қолмоқда (Ферраретти А.Р., 2024; Алвигги С., 2026). Илмий ҳамжамиятнинг яна бир эътибор марказидаги йўналиш клиник амалиётда гонадотропинларнинг нисбатан паст дозаларини қўллашга асосланган "юмшоқ" овариал стимуляция протоколлари кенг жорий етилмоқда (Фаусер Ј.М., 2025; Наргунд Г., 2025).

МДҲ мамлакатлари ҳудудида экстракорпорал уруғлантиришни ўрганиш бепуштликнинг ортиб бораётган частотаси, ЁРТ дастурларнинг самарадорлигини ошириш зарурати ва даволашнинг шахсий ёндашувларини жорий этиш билан боғлиқ. МДҲ мамлакатларида ёрдамчи репродуктив технологиялар муаммолари бир қатор тадқиқотчилар, жумладан В. Локшин (2025), С. Байкошкарова (2025), Д. Дозорцев (2026) ва бошқалар томонидан фаол ўрганилмоқда. Асосий тадқиқот йўналишлари орасида ИВФ

дастурларининг самарадорлигини ошириш, стимуляция протоколларини оптималлаштириш, эмбриологик параметрларни ўрганиш ва репродуктив тиббиётга шахсий ёндашувларни жорий этиш киради.

Ўзбекистонда айрим кузатув тадқиқотлари мавжуд бўлишига қарамасдан, ушбу йўналишда олиб борилган илмий ишлар сони чекланган бўлиб, улар асосан клиник кузатувлар даражасида қолмоқда (Иргашев Д.С., 2025; Каримова Д.М., 2025; Юсупова Н.Ш., 2023). Мазкур тадқиқотларда асосан бепуштликни даволаш ва ёрдамчи репродуктив технологиялар самарадорлигини баҳолашга қаратилган натижалар келтирилган бўлса-да, овариал стимуляция протоколларини оптималлаштириш ҳамда индивидуал ёндашувларни ишлаб чиқиш масалалари етарли даражада ёритилмаган.

Шундай қилиб, юқорида келтирилган маълумотлар ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларида рекомбинант гонадотропинлардан фойдаланиш самарадорлигини баҳолаш, овариал стимуляция протоколларини индивидуаллаштириш ҳамда миллий соғлиқни сақлаш тизими шароитларига мослаштирилган бепушт аёлларни ташхислаш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқишга қаратилган мақсадли клиник тадқиқотларни ўтказиш зарурлигини асослайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №000152-сон ИТИ «Ўзбекистоннинг ҳудудий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда она ва бола соғлиғини муҳофаза қилишнинг янги технологиялари» лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларида назорат қилинадиган овариал стимуляция вақтида рекомбинант гонадотропинларни қўллаш самарадорлигини баҳолаш ва стимуляция протоколини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ретроспектив таҳлил асосида ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларининг самарадорлигини баҳолаш;

ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларида турли стимуляция протоколлари қўлланилганда периферик қон ва фолликуляр суюқликдаги гормонлар кўрсаткичлари ҳамда стимуляция натижалари ўртасидаги корреляцион боғлиқликларни қиёсий таҳлил қилиш;

турли стимуляция протоколларида фолликулогенез ва оогенез кўрсаткичларининг хусусиятларини ўрганиш, олинган ооцитлар ва эмбрионлар сифатини қиёсий баҳолаш;

рекомбинант гонадотропинларни қўллашнинг биохимик ва клиник ҳомиладорлик, шунингдек туғруқ кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш ҳамда беморларнинг клиник-анамнестик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда индивидуал стимуляция протоколини танлаш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида репродуктив ёшдаги экстракорпорал уруғлантириш марказига бирламчи ва иккиламчи бепуштлиги мавжуд ва даволаниш учун мурожаат қилган 206 нафар аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида аёлларнинг периферик қони ва фолликуляр суюқлик намуналари, ооцитлар ва эмбрионлар олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда сўровнома, клиник-анамнестик, функционал, гематологик, иммунофермент, цитологик, морфологик ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларининг ретроспектив таҳлили асосида аввалги стимуляция цикларида r-FSH монотерапияси ва r-FSH+ЧМГ комбинацияси қўлланилганда репродуктив натижаларнинг паст самарадорлиги ҳамда стимуляция протоколларини оптималлаштириш зарурлиги исботланган;

турли стимуляция протоколларида периферик қон ва фолликуляр суюқликдаги ФСГ, ЛГ ва АМГ концентрациялари ўртасида ишончли мусбат корреляцион боғлиқлик мавжудлиги, эстрадиол ва прогестерон кўрсаткичлари учун эса бундай боғлиқлик кузатилмаслиги исботланган;

r-FSH+r-LH комбинацияси ҳамда ГнРГ антагонистини қўллаш яхши сифатли эмбрионлар сонини ошириши, шу орқали фолликулогенез ва оогенез жараёнларининг самарадорлигини яхшилаши исботланган;

беморларнинг ёши, бепуштлик давомийлиги, овариал резерв ҳолати, аввалги муваффақиятсиз экстракорпорал уруғлантириш уринишлари ва стимуляция вақтидаги гормонал кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда r-FSH+r-LH комбинациясига асосланган индивидуал стимуляция протоколини танлаш алгоритмини қўллаш ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларининг репродуктив самарадорлигини ошириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат**:**

ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларида аввалги стимуляция цикллари натижаларини ретроспектив баҳолаш асосида репродуктив самарадорликни пасайтирувчи омилларни аниқлаш ва стимуляция протоколларини оптималлаштириш зарурлиги асосланган;

периферик қон ва фолликуляр суюқликдаги ФСГ, ЛГ ва АМГ кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлигидан овариал жавобни прогноз қилиш ҳамда стимуляция самарадорлигини баҳолашнинг қўшимча лаборатор мезонлари сифатида фойдаланиш мумкинлиги асосланган;

r-FSH+r-LH комбинацияси ва ГнРГ антагонисти қўлланилганда яхши сифатли эмбрионлар сонининг ортиши туфайли мазкур протоколни эмбриологик натижаларни яхшилашга қаратилган самарали стимуляция усули сифатида қўллаш мумкинлиги асосланган;

беморнинг ёши, бепуштлик давомийлиги, овариал резерв ҳолати, аввалги муваффақиятсиз экстракорпорал уруғлантириш уринишлари ва гормонал кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда r-FSH+r-LH комбинацияси асосида индивидуал стимуляция протоколини танлаш алгоритмини амалиётга жорий

этиш ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларининг репродуктив самарадорлигини ошириши асосланган

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти рекомбинант ФСГ ва ЛГ комбинациясининг репродуктив натижаларга таъсир механизмининг аниқлаштирилиши, ФСГ, ЛГ ва АМГ гормонларининг прогностик аҳамиятининг исботланиши, турли овариал стимуляция протоколларининг қиёсий самарадорлигининг баҳоланиши ҳамда ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларида индивидуал стимуляция алгоритмининг ишлаб чиқилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти стимуляция протоколларини бемор хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда танлаш имкониятининг яратилиши, самарасиз экстракорпорал уруғлантириш цикллари сонини камайтириш имкониятининг асосланиши, клиник ҳомиладорлик ва туғруқ кўрсаткичларини яхшилашга хизмат қилувчи ёндашувларнинг ишлаб чиқилиши ҳамда амалиёт учун индивидуаллаштирилган даволаш алгоритмининг таклиф этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларига мурожаат қилган бепуштлик аёлларни сўровнома, клиник-анамнестик, функционал, гематологик, иммунофермент, цитологик, морфологик ва статистик текширув усуллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларининг ретроспектив таҳлили асосида аввалги стимуляция цикларида r-FSH монотерапияси ва r-FSH+ЧМГ комбинацияси қўлланилганда репродуктив натижаларнинг паст самарадорлиги ҳамда стимуляция протоколларини оптималлаштириш зарурлиги исботланганлиги Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг Илмий кенгаши томонидан 2025-йил 26-июнда №52-сон билан тасдиқланган “Ановулятор бепуштликда овуляция индукцияси тартибларини қиёсий танлаш тамоциллари” номли услубий тавсияномада акс эттирилган хамда Республика ихтисослаштирилган Она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалининг 2025-йил 2-июлдаги 21/2-сон буйруқ ҳамда Республика ихтисослаштирилган Она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Фарғона филиалининг 2025-йил 4-июлдаги 100-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий-техник кенгашининг 2026 йил 3-февралдаги №02-10-сонли хулосаси). ***Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги*** стимуляция

протоколларини такомиллаштириш ЁРТ дастурларининг самарадорлигини ошириш орқали клиник ҳомиладорлик ва туғруқ частотасини яхшилашга, шунингдек бепушт никоҳларда репродуктив натижаларни яхшилашга хизмат қилди. ***Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:*** аввалги муваффақиятсиз ЭКУ уринишлари бўлган беморларнинг бошқаришга индивидуал ёндашув касалхонада қолиш заруратини камайишига олиб келди, бу ҳар бир бемор учун ўртача 3430079 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. ***Хулоса:*** беморларнинг бошқаришга индивидуал ёндашув ҳар бир бемор учун ўртача 3430079 сўмни иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: турли стимуляция протоколларида периферик қон ва фолликуляр суюқликдаги ФСГ, ЛГ ва АМГ концентрациялари ўртасида ишончли мусбат корреляцион боғлиқлик мавжудлиги, эстрадиол ва прогестерон кўрсаткичлари учун эса бундай боғлиқлик кузатилмаслиги исботланганлиги Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг Илмий кенгаши томонидан 2025-йил 26-июнда №52-сон билан тасдиқланган “Ановулятор бепуштликда овуляция индукцияси тартибларини қиёсий танлаш тамоциллари” номли услубий тавсияномада акс эттирилган хамда Республика ихтисослаштирилган Она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалининг 2025-йил 2-июлдаги 21/2-сон буйруқ ҳамда Республика ихтисослаштирилган Она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Фарғона филиалининг 2025-йил 4-июлдаги 100-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий-техник кенгашининг 2026 йил 3-февралдаги №02-10-сонли хулосаси). ***Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:*** ЁРТ дастурларида гормонал мониторинг самарадорлигини ошириш репродуктив натижаларни яхшилашга ва бепушт никоҳларда муваффақиятли ҳомиладорликка эришиш имкониятини кенгайтиришга хизмат қилди. ***Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:*** касалликнинг асоратли кечиши беморларни узоқ муддатли даволаниш ва стационарда қолиш заруратига, шунингдек, қўшимча дори воситалари, реабилитация ва даволаш тадбирларига сарфларнинг ортишига олиб келди, бу эса ҳар бир бемор ҳисобига 2670954 сўм бюджет маблағи иқтисод қилиш имконини берган. ***Хулоса:*** дифференциал диагностика тестларидан фойдаланган ҳолда тўлиқ клиник ва гормонал текширув ҳар бир бемор ҳисобига 2670954 сўм бюджет маблағи иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: r-FSH+r-LH комбинацияси ҳамда ГнРГ антагонистини қўллаш яхши сифатли эмбрионлар сонини ошириши, шу орқали фолликулогенез ва оогенез жараёнларининг самарадорлигини яхшилаши исботланганлиги Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг Илмий кенгаши томонидан 2025-йил 26-июнда №52-сон билан тасдиқланган “Ановулятор бепуштликда овуляция индукцияси тартибларини қиёсий танлаш тамоциллари” номли услубий тавсияномада акс эттирилган хамда Республика ихтисослаштирилган Она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалининг 2025-йил 2-июлдаги 21/2-сон буйруқ ҳамда Республика ихтисослаштирилган Она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Фарғона филиалининг 2025-йил 4-июлдаги 100-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий-техник кенгашининг

2026 йил 3-февралдаги №02-10-сонли хулосаси). ***Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:*** эмбрионлар сифатининг яхшиланиши клиник ҳомиладорликка эришиш имкониятини ошириб, бепуштлик билан боғлиқ тиббий, ижтимоий ва психологик муаммоларни камайтиришга хизмат қилди. ***Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:*** беморларнинг стационарда бўлиш муддати қисқарди, қўшимча дори воситалари, реабилитация ва даволаш тадбирларига бўлган харажатлар камайди ҳамда бир нафар бемор ҳисобига 2670954 сўм бюджет маблағи иқтисод қилиш имконини берган. ***Хулоса:*** танланган клиник ва патогенетик вариантга қараб овуляцияни стимуляция қилиш циклига тайёргарлик терапияси тамойилларини тадбиқ қилиш бир нафар бемор ҳисобига 2670954 сўм бюджет маблағи иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: беморларнинг ёши, бепуштлик давомийлиги, овариал резерв ҳолати, аввалги муваффақиятсиз экстракорпорал уруғлантириш уринишлари ва стимуляция вақтидаги гормонал кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда r-FSH+r-LH комбинациясига асосланган индивидуал стимуляция протоколини танлаш алгоритмини қўллаш ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурларининг репродуктив самарадорлигини ошириши исботланганлиги Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг Илмий кенгаши томонидан 2025-йил 26-июнда №52-сон билан тасдиқланган “Ановулятор бепуштликда овуляция индукцияси тартибларини қиёсий танлаш тамоциллари” номли услубий тавсияномада акс эттирилган хамда Республика ихтисослаштирилган Она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалининг 2025-йил 2-июлдаги 21/2-сон буйруқ ҳамда Республика ихтисослаштирилган Она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Фарғона филиалининг 2025-йил 4-июлдаги 100-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий-техник кенгашининг 2026 йил 3-февралдаги №02-10-сонли хулосаси). ***Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:*** алгоритмнинг амалиётга татбиқ этилиши репродуктив ёшдаги аҳолида бепуштликни даволаш самарадорлигини ошириш, ҳомиладорлик ва туғруқ натижаларини яхшилаш ҳамда оилаларнинг демографик ва ижтимоий фаровонлигини мустаҳкамлашга хизмат қилди. ***Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:*** беморларнинг стационарда қолиш муддатини ҳамда реабилитация тадбирларига бўлган эҳтиёжни қисқартирди, бу эса ҳар бир бемор ҳисобига 6101033 сўм бюджет маблағини иқтисод қилиш имконини берган. ***Хулоса:*** овуляция индукцияси режимларини табақалаштирилган танлаш учун ишлаб чиқилган терапевтик ва диагностик тактика ҳар бир бемор ҳисобига 6101033 сўм бюджет маблағларини 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 17 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 7 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 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 натижаларнинг 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 **«Ёрдамчи репродуктив технологиялар цикларида гонадотропинларни қўллаш бўйича замонавий қарашлар (Адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида танланган диссертация мавзуси доирасида хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари таҳлил қилинган.

Ҳайз циклининг эндокрин бошқарилиш механизмларини ёритишга алоҳида эътибор қаратилган. Фолликулогенез, овуляция ва сариқ тананинг шаклланиш босқичлари, шунингдек, мазкур жараёнларнинг гонадотроп гормонлар томонидан тартибга солиниш механизмлари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Шунингдек, тухумдонларни стимуляция қилиш усуллари ва оптимал стимуляция протоколларини танлаш масалалари батафсил ёритилган. Бунда, бир томондан, етарли фолликулогенезни таъминлаш ва етук ооцитлар олиш, иккинчи томондан эса, эҳтимолий асоратлар хавфини минималлаштиришга қаратилган замонавий ёндашувлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Бепуштлик мавжуд аёлларда ЭКУ оқибатларини прогнозлаш ва олиб боришни мувофиқлаштириш учун тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифланган. Бепуштлик билан касалланган 206 та аёлни текшириш ва даволаш натижалари келтирилган. Ишда белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун тадқиқот бир неча босқичда ўтказилди.

Биринчи босқичда дастлабки клиник ва анамнестик, клиник ва лаборатория маълумотларини ва олдинги бепуштликни даволаш усулларининг натижаларини баҳолаш учун ишлатиладиган овуляцияни рағбатлантириш протоколига қараб шакллантирилди. Иккинчи босқичда қўлланилган стимуляция протоколига қараб индукция қилинган цикл кўрсаткичлари ва унинг самарадорлиги қиёсий таҳлил қилинди. Ушбу босқичда фолликуляр суюқлик ва периферик қоннинг гормонал профили, улар орасидаги ва фолликуляр ва оогенез кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлик таҳлил қилинди. Учинчи босқичда ЁРТ самарадорлигини оширишга ёрдам

берадиган индивидуал овуляцияни рағбатлантириш протоколини танлаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилди.

Тадқиқот протоколларида акушерлик ва гинекологик ва андрологик анамнез, объектив текширув маълумотлари (умумий соматик ва гинекологик), лаборатория ва инструментал (ультратовуш) текшириш усуллари синчковлик билан баҳоланди. Барча текширилган беморларда эндометриоз, тугун ҳажми 2 см дан ортиқ бўлган бачадон миомаси, репродуктив тизимнинг ва гипофиз безининг ўсмалари, тухумдон кисталари, бачадоннинг ривожланиш нуқсонлари, шунингдек най-перитонеал ва эркак омили чиқариб ташланди.

Индукция қилинган цикл давомида стимуляция турлари, гонадотропинларнинг ўртача бошланғич ва курс дозалари, стимуляция давомийлиги, фолликул ва эндометрий ўсишнинг гормонал ва ультратовуш динамик мониторинги ҳисобга олинди.

Диаметри > 3 мм бўлган 17 ёки ундан ортиқ фолликулага эришилганда, овуляция қўзғатувчиси хорионик гонадотропин киритилди, унинг дозаси 5000-10000 бирлик эди. 35-36 соатдан кейин ултратовуш назорати остида асептик шароитда фолликулаларнинг трансвагинал пункцияси, сўнгра эмбриологик босқич ўтказилди. Фолликуляр суюқлик олинди ва кейинчалик унда ФСГ, ЛГ, Е2, П ва АМГ концентрацияси аниқланди.

Тадқиқот материаллари фанлар учун статистик тўплам Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 версияси ёрдамида статистик ишлов берилди ижтимоий [Chicago: SPSS Inc.].

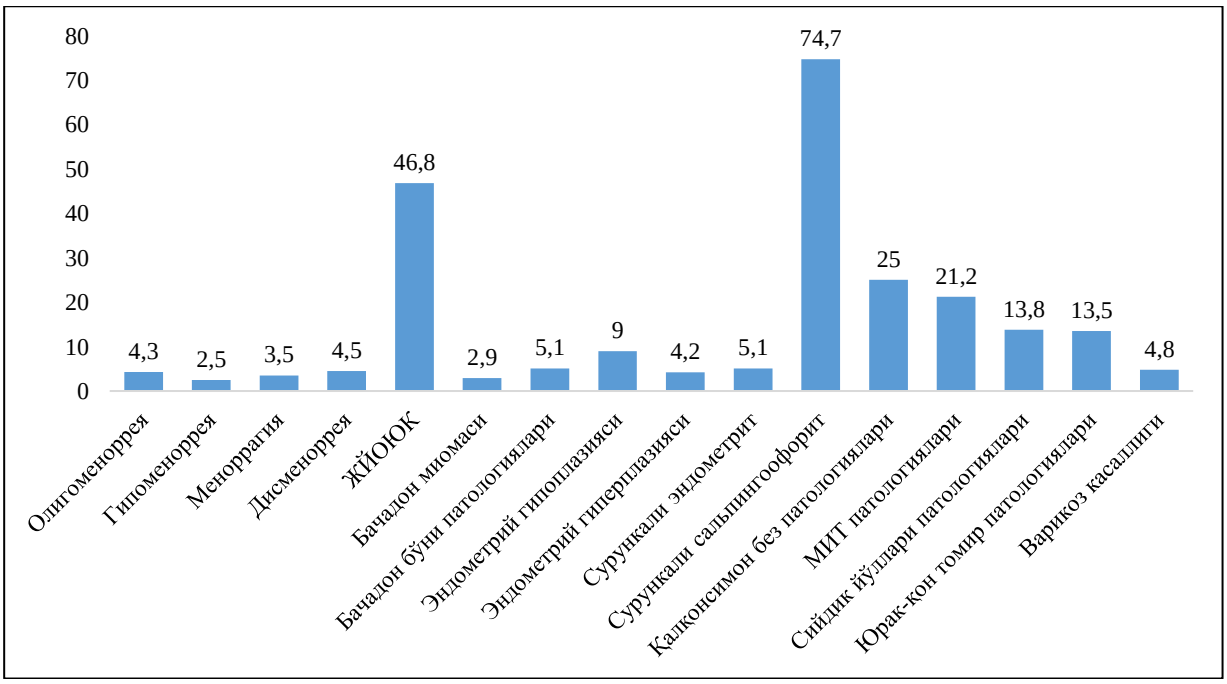
Диссертациянинг **«Бепуштлик мавжуд аёлларда ЭКУ дастурларнинг самарадорлигини ретроспектив таҳлил қилиш»** деб номланган учинчи бобида тадқиқот доирасида текширилаётган аёлларнинг клиник ва анамнестик хусусиятларини ўрганиш натижалари келтирилган. Беморларнинг ёши 30 ёшдан 45 ёшгача бўлиб, бу ўртача 35,7±3,8 ёшни ташкил этган ва асосан кеч репродуктив ёшга (35 ёш ва ундан катта) тўғри келган. Барча кўрсаткичлар 1-жадвалда кўрсатилган.

1-жадвал

Ретроспектив таҳлил асосида аёлларнинг клиник-анамнестик текширув натижалари (n=312)

Кўрсаткичлар	Натижалар
Аёл ёши, йил	35,6±4,2
Менархе, ёш	13,6±1,4
Ҳайз цикли давомийлиги, кун	28,5±7,3
Тана вазни индекси, kg/m²	24,6±5,6
Бепуштлик давомийлиги, йил	10,6±5,3
Бирламчи бепуштлик	67 (32,5%)
Иккиламчи бепуштлик	139 (67,5%)

Барча беморларга ЁРТ дастури қўлланилган. ЁРТ дастурига киртилиш вақтида беморларнинг жисмоний саломатлиги нормал ҳисобланган. Сурункали соматик ёки гинекологик патологиялар мавжуд бўлганда, барқарор ремиссия ёки компенсацияланган ҳолат қайд этилган, гемостаз, клиник ва биокимёвий қон таҳлиллари нормал диапазонда эди (1- расм).



Расм 1. Аёллар анамнезида кузатилган патологияларнинг кўрсаткичлари (%)

ЁРТ дастурлари мавжуд протоколлар асосида қўлланилган, бунда 37,8% ҳолатларда овуляция р-ФСГ билан, 62,2% ҳолатларда р-ФСГ+ИМГ комбинацияси билан рағбатлантирилган. Гонадотропинларнинг ўртача бошланғич дозаси 75 – 450 МЕ, курс дозаси 1012,5 – 9600 МЕ эди. Олинган тухум хужайраларнинг ўртача сони 1-20, олинган эмбрионларнинг ўртача сони 0-15 эди. 92 беморда (29,5%) АМГ даражаси меъёрнинг пастки чегарасидан (1 нг/мл) паст бўлган, бу кеч репродуктив ёшга ва тухумдонлар заҳирасининг пастлигига тўғри келади. Бироқ, улар орасида фақат 110 (35,3%) беморда ФСГ даражаси меъёр қийматнинг юқори чегарасидан (11,3 mIU/ml) баланд бўлган.

Тос аъзоларининг ультратовуш текшируви ўтказилди ва эндометрийнинг ҳолати, тухумдонлар ҳажми, шунингдек тухумдонлардаги антрал фолликуллар сони аниқланди. Бунда ҳайз даврининг 2-3 кунида эндометрий (М-эхо) ўртача қалинлиги 3,2±0,2 мм ташкил қилган, бу циклнинг эрта пролифератив босқичига тўғри келади ва физиологик мейёр ҳисобланади. Чап тухумдоннинг ўртача ҳажми 8,4±4,8 см^3, ўнгда — 7,2±4,1 см^3, бу репродуктив ёшдаги аёллар учун стандарт қийматлар (6-10 см^3) ичида ва тухумдонларнинг гипоплазияси ёки гиперстимуляцияси белгиларининг йўқлигини кўрсатди. Иккала тухумдондаги антрал фолликуллар сони 3 дан 12 гача бўлиб, ўртача 6,6±2,5 ни ташкил этди, бу текширилган беморларнинг кўпчилигида қониқарли тухумдон заҳирасини акс эттирди.

Овариал стимуляция натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, олинган ооцитлар сони ўртача 12,2±5,8 тани ташкил этган бўлса-да, уларнинг барчаси ҳам юқори репродуктив потенциалга эга бўлмаган. Эмбриологик босқичда олинган эмбрионлар сони ўртача 8,9±3,8 ни ташкил этди. Шу билан бирга,

яхши сифатли эмбрионлар улуши ва кейинги репродуктив натижалар ўртасида маълум номутаносиблик кузатилди.

ЁРТ дастурларининг якуний самарадорлигини баҳолашда биохимик ҳомиладорлик частотаси 38,1% ни ташкил этган бўлса, клиник ҳомиладорлик кўрсаткичи 4,8% гача пасайганлиги аниқланди. Муддатли туғруқлар частотаси эса атиги 1,6% ни ташкил этди. Олинган натижалар биохимик ҳомиладорликка эришилган ҳолатларнинг катта қисмида ҳомиладорликнинг кейинги босқичларида йўқотишлар кузатилганлигини кўрсатди.

Ретроспектив таҳлил давомида ЭКУ дастурининг муваффақиятсизлигига олиб келувчи хавф омилларининг имкониятлар нисбати (OR) баҳоланди (2-жадвал).

2-жадвал

Ретроспектив таҳлил давомида ЭКУ дастурининг муваффақиятсизлигига олиб келувчи хавф омилларининг имкониятлар нисбати (OR)

Кўрсаткич	OR	95% ИИ	p
Ёш ≥35 ёш	2,84	1,41–5,72	0,003
Бепуштлик давомийлиги ≥8 йил	3,52	1,79–6,91	<0,001
АМГ<1,0 нг/мл	2,17	1,12–4,21	0,021
ФСГ>11,3 mIU/ml	1,94	1,03–3,65	0,039
АФС<5	2,76	1,39–5,48	0,004
Аввалги муваффақиятсиз ЭКУ уринишлари	4,63	2,31–9,28	<0,001

Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, аёл ёшининг 35 ёшдан катта бўлиши, бепуштлик давомийлигининг 8 йилдан ортиқ бўлиши, овариал резервнинг пасайиши (АМГ<1,0 нг/мл ва АФС<5), ФСГ даражасининг ошиши ҳамда аввалги муваффақиятсиз ЭКУ уринишларининг мавжудлиги ЭКУ дастурининг муваффақиятсизлиги билан статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлиги аниқланди (p<0,05). Энг юқори хавф аввалги муваффақиятсиз ЭКУ уринишлари мавжуд беморларда кузатилди (OR=4,63; 95% ИИ: 2,31–9,28), бу мазкур омилнинг ЭКУ самарасизлигининг асосий предикторларидан бири эканлигини кўрсатди. Ушбу кўрсаткичлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб, уларнинг ЭКУ муваффақиятсизлигининг мустақил предикторлари сифатида қаралиши мумкинлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, ретроспектив таҳлил натижалари стимуляция давомида қониқарли миқдорда ооцит ва эмбрионлар олинганига қарамай, клиник ҳомиладорлик ва айниқса муддатли туғруқ кўрсаткичларининг пастлигини намоён қилди. Бу ҳолат фолликулогенез ва оогенез жараёнларини янада самарали бошқаришга қаратилган, ооцит компетентлиги ва эмбрион сифатини яхшилаш имконини берувчи овариал стимуляциянинг такомиллаштирилган протоколларини ишлаб чиқиш зарурлигини асослади. Шу муносабат билан кейинги босқичда рекомбинант ФСГ ва ЛГ комбинациясидан фойдаланиш ҳамда стимуляция протоколларини индивидуаллаштиришнинг репродуктив натижаларга таъсири ўрганилди.

Диссертациянинг **“Турли протоколлардан фойдаланганда индукция қилинган цикл кўрсаткичларининг қиёсий хусусиятлари”** деб номланган тўртинчи бобида 2 гуруҳдаги беморларда (n=206) индукция қилинган циклнинг қиёсий таҳлили натижалари келтирилган. Биринчи гуруҳ 114 бемордан иборат бўлиб, уларнинг овуляцияси р-ФСГ+ИМГ билан биргаликда рағбатлантирилган, иккинчи гуруҳ 92 та бемордан иборат бўлиб, бу ерда стимуляция протоколи р-ФСГ+р-ЛГ ни ўз ичига олган. 2 гуруҳдаги беморларда дастлабки клиник ва анамнестик параметрлар таҳлил қилинди. Бу гуруҳлар ўз навбатида 2 тадан кичик А ва В гуруҳларга ажратилган.

- 1А гуруҳи (n=60) - стимуляция рекомбинант ФСГ (r-FSH) ва юқори даражада тозаланган менотропин (ИМГ) қўшилиши билан ҳамда GnRH агонисти ҳайз циклининг 2–3-кунидан бошлаб ўтказилган;
- 1В гуруҳи (n=54) - стимуляция r-FSH ва ИМГ қўшилиши билан ҳамда GnRH антагонисти стимуляциянинг 6–7- кунидан бошлаб ўтказилган;
- 2А гуруҳи (n=50) - стимуляция r-FSH қўшилиши билан рекомбинант ЛГ (r-LH) қўшилиши билан ҳамда GnRH агонисти ҳайз циклининг 2–3- кунидан бошлаб ўтказилган;
- 2В гуруҳи (n=42) - стимуляция r-FSH ва r-LH қўшилиши билан ҳамда GnRH антагонисти стимуляциянинг 6–7- кунидан бошлаб ўтказилган.

Тадқиқот гуруҳларининг беморлари асосий кўрсаткичлар параметрлари бўйича тўлиқ таққосланган (3-жадвал).

3-жадвал

Турли стимуляция протоклларида беморларнинг клинико-анамнестик кўрсаткичлари тавсифи

Кўрсаткич	1А гуруҳи (n=60)	1В гуруҳи (n=54)	2А гуруҳи (n=50)	2В гуруҳи (n=42)
Аёл ёши, йиллар	35,7±4,3	34,2±4,1	36,2±4,1	36,5±4
Менархе ёши, йиллар	13,6±1,4	13,6±1,5	13,4±1,3	13,8±1,4
Менструация давомийлиги, кунлар	27,4±6,7	29,8±7,9*	29,2±7,6	27,6±6,7
Тана массаси индекси, kg/m²	25,5±5,2	23,8±5,7	23,7±5,3^	25,1±6,1
Бепуштлик давомийлиги, йиллар	9,7±4,9	11,7±5,7*	10,7±5,5	10,3±5,1
Бирламчи бепуштлик	19 (31,7%)	17 (31,5%)	18 (36%)	13 (31%)
Иккиламчи бепуштлик	41 (68,3%)	37 (68,5%)	32 (64%)	29 (69%)

*Эслатма. *P<0,05– А гурухига нисбатан статистик аҳамиятли фарқ. ^P<0,05– мос равишда 1-гурухга нисбатан статистик ахамиятли фарқ.*

Барча тадқиқот гуруҳларидаги беморлар клиник ва анамнестик кўрсаткичлар бўйича ўхшаш эди. Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг ўртача ёшини таҳлил қилишда иккинчи гуруҳдаги беморлар каттароқ бўлса-да (36,3±4 ёш), статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар кузатилмади (χ^2=1,1; p>0,05) ва кеч репродуктив даврга тўғри келди. Иккала гуруҳдаги ҳар 3-беморда ҳомиладорлиги бўлмаган. Бепуштлик даражаси бўйича гуруҳлар

ўртасида сезиларли ишончсиз фарқлар қайд этилди. Иккала гуруҳнинг беморлари орасида субфертиллик бор эди. Иккала гуруҳда ҳам бирламчи, ҳам иккиламчи бепуштлик қайд этилган.

Тадқиқот давомида гуруҳдаги беморларда стимуляция жараёнида гонадотропинларнинг қўлланилган дозаларини қиёсий таҳлил қилдик (4-жадвал).

4- жадвал

Турли стимуляция протоколларидаги беморларда гонадотропин дозалари (M±S)

Кўрсаткичлар	1А гуруҳи (n=60)	1В гуруҳи (n=54)	2А гуруҳи (n=50)	2В гуруҳи (n=42)
FSH бошланғич доза, МЕ	150±75,9	189,6±103,9*	227,3±103,2 ^^^	223,2±112,9
FSH курс доза, МЕ	1611,3±667,5	1802,1±961,2	2135,3±1134,3^	2027,7±942,6
LH бошланғич доза, МЕ	75±29,3	70,1±37,2	75±34,7	76,8±32
LH курс доза, МЕ	826,9±400,1	563,2±206,1 ***	710,3±342,1	673,2±253,9 ^
гонадотропин курс доза, МЕ	2473,8±1102,5	2360,4±1163,9	2849,3±1304,3^	2699,1±1026
Стимуляция давомийлиги, кун	9,7±3,6	9,9±3,3	9,5±3,4	9,7±3,3

*Эслатма. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 – А гурухига нисбатан статистик аҳамиятли фарқ. ^P<0,05; ^^P<0,01; ^^^P<0,001 – мос равишда 1-гурухга нисбатан статистик ахамиятли фарқ.*

2-гуруҳ беморларида ФСГ нинг бошланғич ва курс дозалари мос равишда 225,4±107,2 МЕ ва 2086,1±1046,9 МЕ ни ташкил этди, бу 1 - гуруҳ беморларига қараганда анча юқори-168,8±92 ва 1701,6±821,7 МЕ. 2-гуруҳдаги ЛГ нинг бошланғич дозаси ҳам 1-гуруҳга қараганда статистик жиҳатдан юқори эди (мос равишда 72,7±33,2 ва 75,8±33,3 МЕ), аммо иккала гуруҳдаги ЛГ нинг курс дозалари статистик жиҳатдан фарқ қилмади. 2-гуруҳдаги гонадотропинларнинг курс дозаси 2780,7±1181,5 МЕ этган ва 1-гуруҳга қараганда анча юқори бўлган (2420,1±1128,4 МЕ). Икки протоколда стимуляция давомийлиги статистик жиҳатдан фарқ қилмади. Маълумотларни таҳлил қилиш асосида, стимуляция пайтида р-ЛГ қўшилиши билан гуруҳда фолликуланинг секин ўсиши кузатилган деган хулосага келиш мумкин, бу гонадотропинларнинг юқори дозасини талаб қилди.

Тадқиқот давомида ўрганилаёган гуруҳлар беморларининг лаборатория маълумотлари таҳлил қилинди (5-жадвал). Таҳлиллар шуни кўрсатдики, гормонларнинг базал даражалари гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилмаган (F=0,9; p>0,05), бу беморларнинг таққосланадиган дастлабки гормонал фонини кўрсатади.

Шуни таъкидлаш керакки, стимуляциянинг 5-7 кунида зардобда эстрадиол даражаси (347,9±169,2 ва 306,1±171,8 пг/мл). ФСГ даражаси

овуляцияни стимуляция қилиш жараёни билан бир вақтда ошди ва 5-7-кунларда гуруҳлардаги беморларда унинг даражаси сезиларли даражада фарқ қилмади (12,2±7,2 ва 11,8±5,6 mIU/ml). Стимуляциянинг 5-7 кунидаги ЛГ даражаси 1 гуруҳда 4,2±1,7 mIU/ml ва 2 гуруҳда – 3,1±1,2 mIU/ml ташкил этди, бу статистик фарқни кўрсатади, бундан ташқари, иккала гуруҳда ҳам гормонлар бошланғич қийматлар билан солиштирганда (χ^2=6,4; p<0,05) даражасининг пасайиши қайд этилди.

5-жадвал

Турли стимуляция протоколларидаги беморларнинг гормонал кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	1А гуруҳи (n=60)	1В гуруҳи (n=54)	2А гуруҳи (n=50)	2В гуруҳи (n=42)
Стимуляциянинг 5-7 кунларида қон плазмасидаги кўрсаткичлар				
ФСГ, mIU/ml	13,6±3,9	10,4±3,6***	11,4±3,6^^^	11,1±3,8
Е2, pg/ml	466,8±145,8	215,8±59,7***	192,1±71,1^^^	441,8±157,4***^^^
ЛГ, mIU/ml	4,1±1,7	4,3±1,7	2,6±1^^^	3,8±1,2***
П, ng/ml	1,2±0,4	2,1±0,7***	2,8±1^^^	1±0,4***^^^
АМГ, ng/m	1,9±0,6	1,5±0,5	1,8±0,6	2,3±0,8***^^^
ТВП кунида қон плазмасидаги кўрсаткичлар				
ФСГ, mIU/ml	8,1±2,7	7,8±2,4	8,5±2,9	8,0±2,5
Е2, pg/ml	1425±418	1110±445***	1098±402***	1438±431^^^
ЛГ, mIU/ml	1,5±0,5	1,6±0,6	3,4±1,5***^^^	1,7±0,7
П, ng/ml	6,4±2,4	5,0±2,1***	5,2±2,3***	6,6±2,5^^^
АМГ, ng/m	0,9±0,3	0,8±0,3	1,2±0,4***^^^	1,3±0,4***^^^
ТВП кунида ФС даги кўрсаткичлар				
ФСГ, mIU/ml	6,4±1,2	5,9±1,1*	5,2±1,1***	5,0±1,0***
Е2, pg/ml	7900±1320	8100±1280	8290±1390*	8420±1360*
ЛГ, mIU/ml	1,8±0,4	2,0±0,5	3,5±1,2***^^^	3,7±1,1***^^^
П, ng/ml	38,7±5,7	37,8±5,4	38,4±5,5	39,1±5,2
АМГ, ng/m	2,8±0,5	2,7±0,6	2,8±0,7	2,9±0,6

*Эслатма. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 – А гурухига нисбатан статистик аҳамиятли фарқ. ^P<0,05; ^^P<0,01; ^^^P<0,001 – мос равишда 1-гурухга нисбатан статистик ахамиятли фарқ.*

ТВП куни стимуляциянинг 5-7-кунларига нисбатан ФСГ даражасида сезиларли пасайиш кузатилди, аммо иккала гуруҳдаги даражаси ҳам фарқ қилмади (мос равишда 7,8±2,6 ва 7,8±2,7 mIU/ml), бошланғич ва курс дозалари бўлишига қарамай. р-ФСГ ва р-ЛГ қўшилиши билан рағбатлантириш протоколи сезиларли даражада юқори эди ИМГ билан протокол нисбатан юқори бўлади. ТВП кунига ЛГдаражаси 1 гуруҳда 1,6±2,4 mIU/ml ва 2 гуруҳида 3,1±4,2 mIU/ml (p_{1-2}=0,003) ни ташкил этди. 1 гуруҳидаги беморларда гормонлар даражасида стимуляциянинг 5-7 кунига (p<0,05) нисбатан сезиларли даражада (2 баробар) пасайиш кузатилди. 2-гуруҳда (р-ФСГ ва р-ЛГ билан стимуляция) ТВП кунидаги ЛГ даражаси 5-7 кунлик стимуляция даражасида қолди. ТВП кунига эстрадиол даражаси (мос равишда 1427±422,4 ва 1109,3±442,9 pg/ml) ўрганилган гуруҳларда фарқ қилмади.

Шундай қилиб, тухумдон стимуляциясининг 5-7-кунларида базал қийматлар билан солиштирганда ЛГ даражасининг пасайиши кузатилди ва бу пасайиш иккала гуруҳдаги беморларда содир бўлди ва ишлатиладиган ЛГ ўз ичига олган индуктор турига боғлиқ эмас эди. 5-7-кунларда прогестерон даражасининг сезиларли даражада пасайиши гранулоза ҳужайралари томонидан эстрогеннинг фаол синтези билан изоҳланди. ТВП куни, овуляцион ҲГ дозаси киритилгандан 35-36 соат ўтгач, р-ЛГ қўшилган протоколда ЛГ даражаси ЧМГ қўшилган протокол билан солиштирганда нисбатан юқори даражада (3,1±4,2 mIU/ml) қолди (1,6±2,4 mIU/ml), бу протоколда прогестероннинг паст концентрациясига тўғри келади (5,7±3,6 ng/ml) ЧМГ билан протоколга қараганда (6,4±4,9 нг/мл). Бошқа томондан, р-ФСГ ва ЧМГ биргаликда қўлланилган протоколда ТВП кунидаги паст ЛГ даражаси юқорироқ прогестерон даражасига мос келган. Кейинги фолликуляр фаза давомида прогестерон даражасининг ўсиши гранулёза ҳужайраларининг лютеинизация жараёни бошланганидан далолат беради.

Қон зардобидаги АМГ даражаси стимуляциянинг 5–7-кунида 1-гуруҳда (1,8±2,2 ng/ml) ва 2-гуруҳда (2,1±2,5 ng/ml) аҳамиятли фарқ қилмаган. Шу билан бирга, 2-гуруҳда 5–7-кундаги АМГ даражаси бошланғич даражадан 1,5 баробар юқори бўлган. ТВП кунида ҳар икки гуруҳда ҳам АМГ даражаси 5–7-кунга нисбатан сезиларли даражада паст бўлган. 1-гуруҳда (р-ФСГ ва ЧМГ стимуляцияси) АМГнинг ўртача даражаси 1 ng/ml дан паст (0,9±1,0) бўлган, аммо пункция қилинган фолликуллар сони бу гуруҳда 2-группадаги (р-ФСГ ва р-ЛГ стимуляцияси) кўрсаткичдан статистик жиҳатдан фарқ қилмаган.

Антимюллер гормони преантрал ва кичик антрал фолликулларнинг (4 мм дан кам) гранулоза ҳужайралари томонидан синтезланади. Каттароқ фолликулаларда гормон ишлаб чиқариш кескин камаяди ва фолликул 8 мм ёки ундан катта ҳажмга етганда деярли аниқланмайди. Шунга қарамай, бизнинг тадқиқотимизда р-ЛГ қўшилиши билан гуруҳда стимуляциянинг 5-7 кунида АМГ даражасининг ошиши кузатилди, бу кичик антрал фолликулалари мухитининг ишга туширилиши билан изоҳланган бўлиши мумкин. Барча протоколларда ТВП кунига АМГ даражасининг кескин пасайиши преовуляцион фолликулаларнинг катта ҳажмига тўғри келди.

Икки гуруҳдаги беморларда тухумдонларни ультратовуш текширувидан олинган натижалар турли протоколлардан фойдаланган ҳолда гуруҳлар ўртасидаги статистик фарқларни кўрсатмади (6-жадвал). Тухумдон ҳажми нормал тухумдон захираси кўрсаткичларига тўғри келди.

Жадвалдги кўрсаткичларни таҳлил килганда, гуруҳларда овуляция стимуляциясининг 5-кунида (фаол фолликулогенезнинг бошланиши) диаметри 10 мм дан ортиқ ўсадиган фолликуллар сони сезиларли даражада фарқ қилмади (мос равишда 6,4±2,4 ва 6,4±2,5) Иккала гуруҳдаги пункция килинган фолликуллар сони ҳам фарқ қилмади ва стимуляциянинг 5-кунида ўсаётган фолликуллар сонига тўғри келди. Иккала гуруҳдаги беморларда эндометрийнинг қалинлиги стимуляциянинг 5-кунида 6,4±2,5 ва 6,3±2,2 мм ва ҲГ қабул қилинган куни 10±4,1 ва 9,7±3,5 мм мос равишда сезиларли даражада фарқ қилмади.

Овуляцияни стимуляция қилишнинг иккита протоколи ёрдамида эмбриологик босқич кўрсаткичларининг қиёсий тавсифлари натижалари таҳлил қилинди (2-расм).

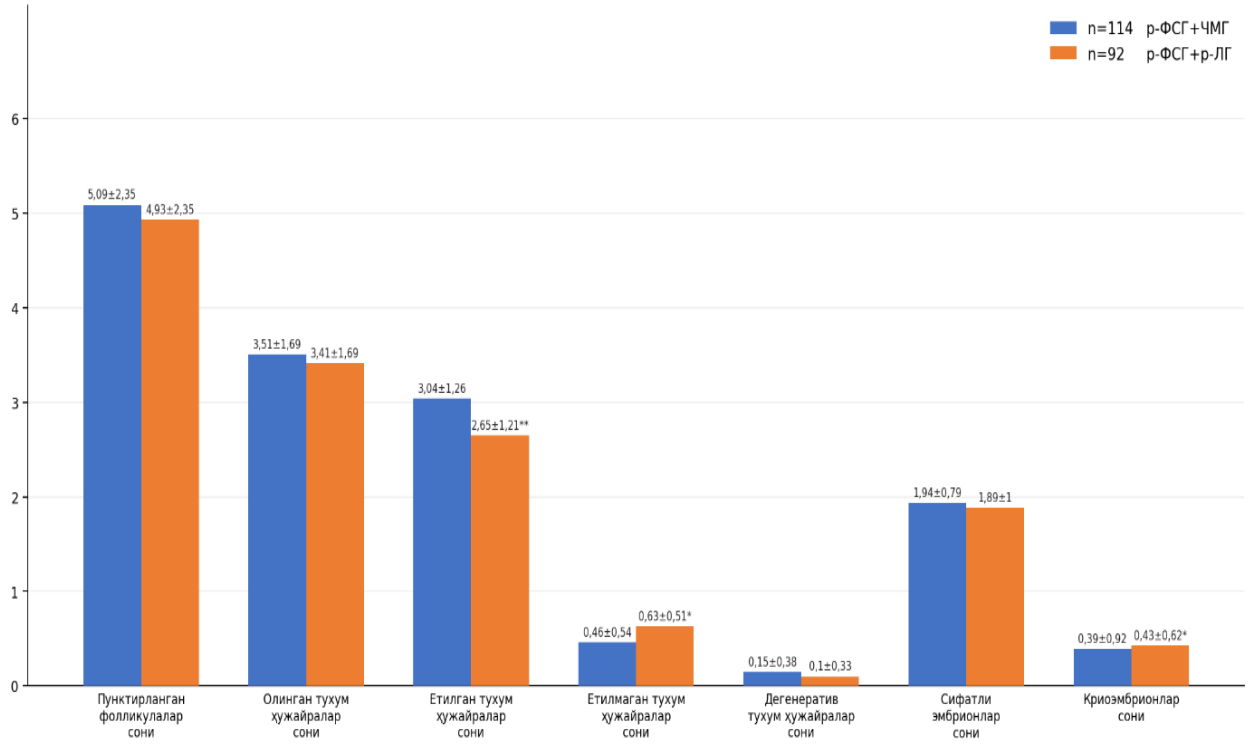
1-гуруҳдаги пункция қилинган фолликулларнинг ўртача сони 5,09±2,35, 2 – гуруҳда эса 4,93±2,35 ни ташкил этди, бу тухумдонларнинг “суст” жавобига тўғри келди ва сезиларли даражада фарқ қилмади. Олинган тухум хужайралар сони, етук, етилмаган ва дегенератив тухумлар сони, олинган эмбрионлар сони, шунингдек, сифатли эмбрионлар сони каби параметрларда иккала гуруҳдаги беморларда статистик фарқлар йўқ эди.

6- жадвал

Турли стимуляция протоколларидаги беморларнинг ультратовуш кўрсаткичлари тавсифи

Кўрсаткичлар	1А гуруҳи (n=60)	1В гуруҳи (n=54)	2А гуруҳи (n=50)	2В гуруҳи (n=42)
Чап тухумдон ҳажми, см³	7,7±4,9	8,2±5,1	8,1±4,5	8,1±4,9
Ўнг тухумдон ҳажми, sm³	7,6±3,8	7,2±4,1	7,3±4,3	6,6±4,4
Иккала тухумдондаги антрал фолликулалар сони	6,8±2,7	6,5±2,5	6,2±2,3	6,8±2,7
Иккала тухумдоннинг антрал фолликуллар сони	6,8±2,7	6,5±2,5	6,2±2,3	6,8±2,7
стимулятсиянинг 5-кунида диаметри >10 мм бўлган фолликуллар сони	6,6±2,7	6,3±2,2	5,8±2	7±2,9*
пункция қилингн фолликуллалар сони	5,32±2,27	4,83±2,42	4,78±2,18	5,12±2,55
стимуляциянинг 5-кунида эндометрий қалинлиги	6,3±2,6	6,6±2,5	6,2±2,5	6,4±1,9
ХГЧ киритилган кунда эндометрий қалинлиги	10,1±4,4	9,8±3,6	10±3,5	9,4±3,5

Иккала гуруҳдаги уруғлантириш индекси 73,0 ва 71,3% ни ташкил этди ($F=3,7$; $p_{1-2}>0,05$). Шу билан бирга, 2-гуруҳдан (р-ФСГ+р-ЛГ протоколи) олинган сифатли эмбрионларнинг улуши (парчаланиш даражаси <20% ва эмбрион ривожланиш босқичининг этиштириш кунларига мувофиқлиги) беморларнинг умумий сонидан 75% ни ташкил этди, бу 1чи гуруҳ (р-ФСГ+ ЧМГ) кўрсаткичга қараганда анча юқори эди ва 67,6% ташкил этди ($F=6,3$; $p_{1-2}=0,024$).



2-расм. Ўрганилаётган гуруҳдаги беморларда асосий эмбриологик параметрларнинг хусусиятлари.

1-гуруҳда яхши сифатли ортиқча эмбрионларни криоконсервация қилиш 17,3% ҳолларда, 2 – гуруҳда – 15,0% да (χ^2=4,8; p_{1-2}>0,05) амалга оширилди. 1 ва 2-гуруҳлардаги ўртача криоэмбрионларнинг сони 0,39±0,92 ва 0,43±0,62 (χ^2=3,3; p_{1-2}>0,05) ни ташкил этди. Эмбрионни кўчириш етиштиришнинг 3-кунида 98 (51,3%) 1-гуруҳдаги беморларда ва 77 (57,9%) 2-гуруҳдаги беморларда (χ^2=7,4; p_{1-2}>0,05) амалга оширилди. Бластоцист босқичига етган эмбрионларнинг улуши бу гуруҳларда статистик жиҳатдан фарқ қилмади (мос равишда 9,9% ва 5,3%). Икки гуруҳдаги беморларда ўтказилган эмбрионларнинг ўртача сони ҳам сезиларли даражада фарқ қилмади (мос равишда 1,3±0,7 ва 1,4±0,7).

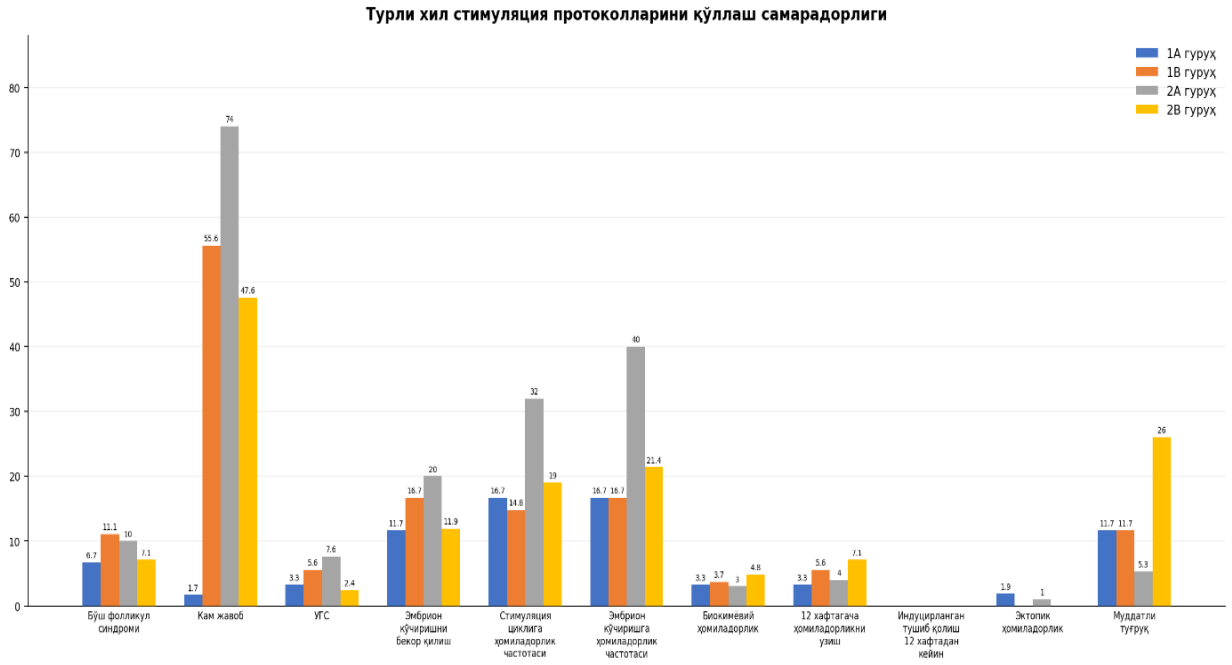
2 тадқиқот гуруҳидаги беморларда ЁРТ дастурларининг эмбриологик босқичи параметрларининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, р-ЛГ қўшилиши билан стимуляция протоколи р-ФСГ ва р-ЛГ нинг юқори бошланғич дозаларида, р-ФСГ курс дозасида статистик жиҳатдан фарқ қилган. Шунингдек, умумий гонадотропиннинг дозаси, аммо, стимуляция давомийлиги ва ушбу гуруҳда олинган нукта фолликуллар, тухумлар ва эмбрионлар сони АМГ қўшилиши билан протоколдан статистик жиҳатдан фарқ қилмади. Бундан ташқари, 2-гуруҳдаги сифатли эмбрионларнинг улуши 75% ни ташкил этди. Айтиш мумкинки, р-ЛГ протоколидан фойдаланиш олинган эмбрионлар сонини кўпайтирмади, балки уларнинг сифатини яхшилади.

Шундай қилиб, р-ФСГ индуктор сифатида р-ЛГ билан биргаликда ишлатиладиган овуляцияни рағбатлантириш протоколларида тухум

хужайралари ва эмбрионларнинг яхшироқ сифати бизга р-ЛГ қўшилиши даволаш натижаларини оптималлаштириш учун фойдали бўлиши мумкин деган хулосага келиш имкониятини беради.

Тўртта турли стимуляция протоколининг самарадорлигини баҳолаш мақсадида асосан ҳомиладорликка эришиш ва уни муваффақиятли сақлаб қолиш билан баҳоланди. Шу билан бирга, биз протоколларнинг самарадорлигини “бўш фолликул синдроми”, фолликулларнинг стимуляцияга жавоби, тухумдонларни гиперстимуляция синдроми (СГЯ), ҳамда ҳомиладорлик натижалари бўйича ҳам таҳлил қилдик.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, бўш фолликул синдромининг частотаси барча тўрт гуруҳда статистик жиҳатдан фарқ қилмаган. СГЯ ҳолатлари ҳам фарқсиз бўлиб, паст даражада қайд этилган — мос равишда 3,3; 5,6; 6 ва 2,4 % (χ^2=5,4; p>0,05).



3-расм. Тўрт рағбатлантириш протоколлари самарадорлиги.

Рекомбинант ЛГ (р-ЛГ) ва ГнРГ агонисти 2–3-кундан бошлаб қўшилган протоколларда «суст жавоб» (poor response) ҳолатлари энг кўп кузатилган -74 %, бу эса мазкур гуруҳда олинган тухум ҳужайралар сонининг энг кам бўлиши билан тасдиқланди. Рекомбинант ЛГ ва ГнРГ антагонисти 6–7-кундан бошлаб қўшилган гуруҳда эса, аксинча, «суст жавоб» ҳолатининг учраш частотаси энг паст даражада — 47,6 % бўлган. Шу билан бирга, р-ЛГ қўшилган гуруҳда ҳомиладорликка эришиш частотаси ҳамда эмбрион кўчирилганидан кейинги ҳомиладорлик ва тўлиқ муддатли туғруқлар фоизи энг юқори бўлган (мос равишда 32 % ва 19 %, φ=2,14; p<0,05). Бу ҳолат мазкур гуруҳда олинган сифатли эмбрионлар улушининг энг юқори бўлганлиги (78%) билан изоҳланади. Шуни таъкидлаш жоизки, бу гуруҳда биокимёвий ҳомиладорлик ҳолатлари умуман қайд этилмаган.

Ҳомиладорликнинг илк босқичидаги (12 ҳафтагача) йўқотиш ҳолатлари барча тўртта тадқиқот гуруҳларида статистик жиҳатдан фарқ қилмаган ($\varphi^*=4,4$; $p>0,05$).

Қўлланилган ЛГ-сақловчи протоколларнинг самарадорлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, р-ЛГ ва ГнРГ агонисти 2–3-кундан қўшилган протокол паст овариал захирали беморларда тухумдонларнинг «суст жавоб»ини бартараф этмайди ва олинадиган тухум ҳужайралари ёки эмбрионлар сонини оширмайди, аммо эмбрионлар сифати яхшиланишига ёрдам беради, бу эса ўз навбатида имплантация частотаси ҳамда тўлиқ муддатли туғруқлар сонининг статистик ўсишига олиб келади.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот ёрдамчи репродуктив технологиялар дастурлари самарадорлигига таъсир қилувчи асосий омилларни аниқлаш, периферик қон ва фолликуляр суюқликдаги гормонал кўрсаткичларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш, назорат қилинадиган овариал стимуляцияда рекомбинант ФСГ ва ЛГ комбинациясини қўллашнинг афзалликларини асослаш ҳамда индивидуал стимуляция протоколини танлаш алгоритмини ишлаб чиқиш имконини берди. Таклиф этилган ёндашувни амалиётга жорий этиш эмбриологик ва репродуктив натижаларни яхшилаш, клиник ҳомиладорлик ва муддатли туғруқлар частотасини ошириш, самарасиз экстракорпорал уруғлантириш цикллари сонини камайтириш ҳамда бепуштликни даволашнинг тиббий, ижтимоий ва иқтисодий самарадорлигини оширишга хизмат қилади.

ХУЛОСА

1. ЁРТ дастурларининг ретроспектив таҳлили натижаларига кўра, аввалги стимуляция цикларида асосан r-FSH монотерапияси (37,76%) ва r-FSH+IMG (62,24%) комбинацияси қўлланилган бўлиб, натижада 12,2±5,8 та ооцит ва 8,9±3,8 та эмбрион олинган, биохимик ҳомиладорлик частотаси 38,1%, клиник ҳомиладорлик частотаси 4,9% ва муддатли туғруқлар частотаси 1,53% ни ташкил этган. Бу эса аввалги ЁРТ цикларида репродуктив самарадорликнинг пастлигини кўрсатган.

2. ЁРТ дастурларида турли стимуляция протоколлари қўлланилганда гормонал кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили r-FSH+r-LH протоколи қўлланилган беморларда ТВП куни қон зардобида ЛГ даражаси 2,4 баробар, АМГ даражаси эса 1,3 баробар юқори эканлигини кўрсатди ($p<0,001$). Фолликуляр суюқликда ЛГ концентрацияси ҳам мазкур гуруҳда 2,0 баробар юқори бўлди ($p<0,001$). Қон ва фолликуляр суюқликдаги ФСГ, ЛГ ва АМГ кўрсаткичлари ўртасида ишончли мусбат корреляция аниқланди ($r=0,48–0,66$; $p<0,05$), эстрадиол ва прогестерон учун эса статистик аҳамиятли корреляцион боғлиқлик кузатилмади ($p>0,05$).

3. Турли стимуляция протоколларида фолликулогенез ва оогенез кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили r-FSH+r-LH протоколи билан ГнРГ антагонистини 6–7 кундан бошлаб қўллаш (2Б гуруҳ) фолликулогенез ва оогенез самарадорлигини ошириш ҳамда эмбриологик натижаларнинг статистик жиҳатдан яхшиланишини кўрсатди. Мазкур гуруҳда олинган

ооцитлар сони 1Б ва 2А гуруҳларга нисбатан мос равишда 1,05 ва 1,10 баробар юқори бўлган. Яхши сифатли эмбрионлар сони эса 1А ва 1Б гуруҳларга нисбатан 1,09 баробар, 2А гуруҳга нисбатан эса 1,23 баробар юқори эканлиги аниқланди ($p<0,05$).

4. Рекомбинант гонадотропинларни қўллашнинг репродуктив натижаларга таъсирини баҳолаш шуни кўрсатдики, r-FSH+r-LH комбинацияси қўлланилган гуруҳларда эмбрионларни криоконсервация қилиш частотаси r-FSH+IMG қўлланилган гуруҳларга нисбатан 1,2–2,4 баробар юқори бўлган. Энг юқори муддатли туғруқ кўрсаткичи r-FSH+r-LH ва ГнРГ агонисти қўлланилган 2А гуруҳда қайд этилиб, 26,0% ни ташкил этган ҳамда 1А ва 1Б гуруҳларга нисбатан мос равишда 2,2 ва 2,8 баробар юқори бўлган. Олинган натижалар рекомбинант ФСГ ва ЛГ комбинациясидан иборат ишлаб чиқилган индивидуал стимуляция протоколини қўллаш алгоритмининг самарадорлигини тасдиқлади.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc. 06/2025.27.12.Tib.01.05 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МАМАДАЛИЕВА ДИЛДОРАХОН МУРОДИЛЖОН КИЗИ

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ГОНАДОТРОПИНОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

14.00.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2025.2PhD/Tib5740.

Диссертация выполнена в Национальном институте непрерывного медицинского образования.

Автореферат диссертации размещён на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) на веб-сайте Учёного совета (www.tashmeduni.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:	**Гафурова Феруза Ахраровна** доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	**Пахомова Жанна Евгеньевна** доктор медицинских наук, профессор
	Туксанова Дилбар Исматовна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Здоровья матери и ребенка**

Защита диссертации состоится на заседании Учёного совета № DSc.06/2025.27.12.Tib.01.05 по присуждению учёных степеней при Ташкентском государственном медицинском университете «_____» _____ 2026 года в _____ часов. (Адрес: 100140, город Ташкент, Юнусабадский район, улица Боғишамол, дом 223).. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tashmeduni@gmail.com).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована под № _____). Адрес: 100140, город Ташкент, Юнусабадский район, улица Боғишамол, дом 223. Тел/факс: (+99878) 150-78-25

Автореферат диссертации был распространён «_____» _____ 2026 года.
(Согласно реестру № _____ от «_____» _____ 2026 года).

А.В. Алимов
Председатель Учёного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Х.А. Акрамова
Научный секретарь Учёного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

К.Н. Хаитов
Председатель научного семинара при Учёном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В мире по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «… распространённость бесплодия среди взрослого населения в мире в настоящее время составляет около 17,5%, что соответствует примерно каждому шестому человеку на планете…»[1]. По имеющимся данным, бесплодием страдают около 10% супружеских пар в Европе, 8–15% — в США и около 17% — в Канаде. В Республике Узбекистан частота бесплодных браков, по данным различных региональных исследований, варьирует от 8,0% до 17,8%, что свидетельствует о высокой медицинской, социальной и демографической значимости данной проблемы. Несмотря на значительные достижения в области репродуктивных технологий, согласно отчётам Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), частота наступления клинической беременности во всех циклах экстракорпорального оплодотворения составляет 29,1% на цикл пункции фолликулов и 33,2% на цикл переноса эмбрионов.

В мире проводится большое количество научных исследований, посвящённых неблагоприятным исходам экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием. Это обусловливает необходимость более глубокого изучения и устранения скрытых, но потенциально модифицируемых факторов, снижающих эффективность лечения. В настоящее время данные о влиянии применения рекомбинантных гонадотропинов в различных протоколах овариальной стимуляции на эмбриологические и репродуктивные результаты, а также о прогностической значимости гормональных показателей в процессе стимуляции остаются недостаточными и во многих случаях противоречивыми. В связи с этим выбранное направление настоящего диссертационного исследования является весьма актуальным. Проведённый анализ позволит усовершенствовать научно обоснованные подходы к оказанию медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста с бесплодием и повысить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на на развитие системы здравоохранения, её адаптацию к международным стандартам, создание благоприятных условий для оказания эффективной медицинской помощи женщинам с бесплодием с использованием метода экстракорпорального оплодотворения, охрану репродуктивного здоровья населения, улучшение репродуктивного потенциала и повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. В этой области, в соответствии с пятью приоритетными направлениями стратегии Президента «Узбекистан-2030», поставлены задачи, такие как «…сокращение материнской и детской смертности, обеспечение здорового детства…»[2]. В этой связи представляется целесообразным проведение исследований, направленных на оценку влияния

[1] ВОЗ. Бесплодие / 28 ноября 2025 г. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility

[2] Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-158 от 11 сентября 2023 года о стратегии «Узбекистан-2030»

рекомбинантных гонадотропинов, различных протоколов овариальной стимуляции и показателей гормонального мониторинга на эффективность программ экстракорпорального оплодотворения, а также на оптимизацию возможностей индивидуализации лечебной тактики.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 6 сентября 2023 года №УП-156 «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности Министерства здравоохранения», от 6 мая 2021 года №УП-6221 «О продолжении последовательного реформирования системы здравоохранения и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников», от 29 января 2022 года №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 8 сентября 2023 года №ПП-296 «О мерах по охране здоровья матерей и детей и укреплению репродуктивного здоровья населения», от 25 апреля 2022 года №ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности медицинских услуг», а также другими нормативно-правовыми актами, регулирующими данную сферу.

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

Степень изученности проблемы. В мире вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) последние годы заняли ведущее место в лечении различных форм бесплодия во всём мире (Gardner D.K., 2025; Trounson A., 2026). Совершенствование протоколов контролируемой овариальной стимуляции, эмбриологических технологий и методов культивирования эмбрионов позволило значительно повысить эффективность программ лечения бесплодия (Cobo A., 2025; ESHRE Consortium, 2025). Несмотря на это, вопросы оптимизации стимуляции яичников и повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по-прежнему остаются актуальной научной проблемой (Ferraretti A.P., 2024; Alviggi C., 2026). Одним из современных направлений исследований является широкое внедрение в клиническую практику протоколов «мягкой» овариальной стимуляции, основанных на применении относительно низких доз гонадотропинов (Fauser B.C.J.M., 2025; Nargund G., 2025).

В некоторых данных СНГ изучение вопросов экстракорпорального оплодотворения обусловлено ростом распространённости бесплодия, необходимостью повышения эффективности программ ВРТ и внедрения персонализированных подходов к лечению. Проблемы вспомогательных репродуктивных технологий активно изучаются рядом исследователей, в том числе В. Локшиным (2025), С. Байкошкаровой (2025), Д. Дозорцевым (2026) и другими. Основными направлениями исследований являются повышение эффективности программ ЭКО, оптимизация протоколов стимуляции, изучение

эмбриологических параметров и внедрение персонализированного подхода в репродуктивную медицину.

В Узбекистане проведён ряд научных исследований по изучению методов вспомогательных технологий и совершенствованию методов его коррекции. Несмотря на наличие отдельных наблюдательных исследований, количество научных работ, посвящённых данному направлению, остаётся ограниченным и в основном представлено на уровне клинических наблюдений (Иргашев Д.С., 2025; Каримова Д.М., 2025; Юсупова Н.Ш., 2023). Хотя в указанных исследованиях представлены результаты, касающиеся лечения бесплодия и оценки эффективности вспомогательных репродуктивных технологий, вопросы оптимизации протоколов овариальной стимуляции и разработки индивидуализированных подходов освещены недостаточно.

Таким образом, приведённые данные обосновывают необходимость проведения целенаправленных клинических исследований, направленных на оценку эффективности применения рекомбинантных гонадотропинов в программах вспомогательных репродуктивных технологий, индивидуализацию протоколов овариальной стимуляции, а также разработку алгоритмов диагностики и лечения женщин с бесплодием, адаптированных к условиям национальной системы здравоохранения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ вышего-образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по теме НИР №000152 «Новые технологии охраны здоровья матери и ребёнка с учётом региональных особенностей Узбекистана».

Целью исследования является оценка эффективности применения рекомбинантных гонадотропинов в программах вспомогательных репродуктивных технологий при проведении контролируемой овариальной стимуляции и оптимизация протокола стимуляции.

Задачи исследования:

оценить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий на основании ретроспективного анализа;

провести сравнительный анализ корреляционных взаимосвязей между показателями гормонов в периферической крови и фолликулярной жидкости, а также результатами стимуляции при использовании различных протоколов стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий;

изучить особенности показателей фолликулогенеза и оогенеза при различных протоколах стимуляции, провести сравнительную оценку качества полученных ооцитов и эмбрионов;

оценить влияние применения рекомбинантных гонадотропинов на частоту биохимической и клинической беременности, а также родов, и разработать алгоритм выбора индивидуального протокола стимуляции с учётом клинико-анамнестических особенностей пациенток.

Объектом исследования явились 206 женщин репродуктивного возраста с первичным и вторичным бесплодием, обратившихся в центр экстракорпорального оплодотворения для проведения лечения.

Предметом исследования явились образцы периферической крови и фолликулярной жидкости женщин, а также полученные ооциты и эмбрионы.

Методы исследования. В исследовании применялись клинико-анамнестические, функциональные, гематологические, иммуноферментные, цитологические, морфологические и статистические методы анализа.

Научная новизна диссертации заключается в следующем:

доказана низкая эффективность репродуктивных результатов при применении монотерапии r-FSH и комбинации r-FSH+ЧМГ в предыдущих циклах стимуляции на основании ретроспективного анализа программ вспомогательных репродуктивных технологий, а также необходимость оптимизации протоколов стимуляции;

доказано наличие достоверной положительной корреляционной взаимосвязи между концентрациями ФСГ, ЛГ и АМГ в периферической крови и фолликулярной жидкости при различных протоколах стимуляции, тогда как для показателей эстрадиола и прогестерона подобная взаимосвязь не выявлена;

доказано, что применение комбинации r-FSH+r-LH в сочетании с антагонистом ГнРГ способствует увеличению количества эмбрионов хорошего качества и, тем самым, повышает эффективность процессов фолликулогенеза и оогенеза;

доказано, что применение алгоритма выбора индивидуального протокола стимуляции на основе комбинации r-FSH+r-LH с учётом возраста пациенток, длительности бесплодия, состояния овариального резерва, наличия предыдущих неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения и гормональных показателей во время стимуляции способствует повышению репродуктивной эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Практические результаты исследования заключаются в следущем:

обоснована необходимость выявления факторов, снижающих репродуктивную эффективность на основании ретроспективной оценки результатов предыдущих циклов стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий и оптимизации протоколов стимуляции;

обоснована возможность использования взаимосвязи показателей ФСГ, ЛГ и АМГ в периферической крови и фолликулярной жидкости в качестве дополнительных лабораторных критериев для прогнозирования овариального ответа и оценки эффективности стимуляции;

обоснована возможность применения комбинации r-FSH+r-LH и антагониста ГнРГ в качестве эффективного протокола стимуляции, направленного на улучшение эмбриологических результатов за счёт увеличения количества эмбрионов хорошего качества;

обосновано, что внедрение в клиническую практику алгоритма выбора индивидуального протокола стимуляции на основе комбинации r-FSH+r-LH с учётом возраста пациентки, длительности бесплодия, состояния овариального резерва, наличия предыдущих неудачных попыток экстракорпорального

оплодотворения и гормональных показателей способствует повышению репродуктивной эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Достоверность результатов исследования: обоснована на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической правильности проведенных исследований, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, объективности клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования, дополняющих каждый из них, сравнение с международным и отечественным опытом, выводами, подтверждении полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в уточнении механизмов влияния комбинации рекомбинантных ФСГ и ЛГ на репродуктивные результаты, доказательстве прогностической значимости гормонов ФСГ, ЛГ и АМГ, оценке сравнительной эффективности различных протоколов овариальной стимуляции, а также разработке алгоритма индивидуализированной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Практическая значимость результатов исследования заключается в создании возможности выбора протоколов стимуляции с учётом индивидуальных особенностей пациенток, обосновании подходов к снижению числа неэффективных циклов экстракорпорального оплодотворения, разработке методов, направленных на повышение частоты клинической беременности и родов, а также в предложении для практического здравоохранения индивидуализированного алгоритма лечения.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при обследовании женщин с бесплодием, обратившихся для участия в программах вспомогательных репродуктивных технологий, с использованием анкетного, клинико-анамнестического, функционального, гематологического, иммуноферментного, цитологического, морфологического и статистического методов исследования:

первая научная новизна: полученные результаты доказанности, ретроспективного анализа программ вспомогательных репродуктивных технологий применение монотерапии r-FSH и комбинации r-FSH+ЧМГ в предыдущих циклах стимуляции сопровождаций низкой эффективностью репродуктивных результатов, отражены в методических рекомендациях «Принципы дифференцированного выбора режимов индукции овуляции при ановуляторном бсеплодии», утверждённых Учёным советом Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников 26 июня 2025 года (протокол №52), и внедрено в практику на основании приказа №21/2 от 2 июля 2025 года Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и приказа №100 от 4 июля 2025 года Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья

матери и ребёнка (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 3 февраля 2026 года №02-10). ***Социальная эффективность научной новизны*** заключается в в совершенствовании протоколов стимуляции, что способствовало повышению эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий, увеличению частоты клинической беременности и родов, а также улучшению репродуктивных результатов у супружеских пар, страдающих бесплодием. ***Экономическая эффективность научной новизны:*** индивидуализированный подход к ведению пациенток с предыдущими неудачными попытками ЭКО позволил снизить необходимость госпитализации, что обеспечило экономию в среднем 3 430 079 сумов на одну пациентку. ***Вывод:*** применение индивидуализированного подхода к ведению пациенток обеспечило экономию в среднем 3 430 079 сумов на одну пациентку;

вторая научная новизна: полученные результаты научной доказанности наличия достоверной положительной корреляционной взаимосвязи между концентрациями ФСГ, ЛГ и АМГ в периферической крови и фолликулярной жидкости при различных протоколах стимуляции, отражены в методических рекомендациях «Принципы дифференцированного выбора режимов индукции овуляции при ановуляторном бсеплодии», утверждённых Учёным советом Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников 26 июня 2025 года (протокол №52), и внедрено в практику на основании приказа №21/2 от 2 июля 2025 года Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и приказа №100 от 4 июля 2025 года Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 3 февраля 2026 года №02-10). ***Социальная эффективность научной новизны*** заключалась в повышении эффективности гормонального мониторинга в программах вспомогательных репродуктивных технологий, что способствовало улучшению репродуктивных результатов и расширению возможностей достижения успешной беременности у супружеских пар, страдающих бесплодием. ***Экономическая эффективность научной новизны***: проведение полного клинико-гормонального обследования с использованием методов дифференциальной диагностики позволило снизить затраты, связанные с длительным лечением, госпитализацией, дополнительной медикаментозной терапией, реабилитационными и лечебными мероприятиями, что обеспечило экономию бюджетных средств в размере 2 670 954 сумов на одного пациента. ***Вывод:*** проведение комплексного клинико-гормонального обследования с использованием методов дифференциальной диагностики позволило сэкономить в среднем 2 670 954 сумов бюджетных средств на одного пациента;

третья научная новизна: полученные результаты доказанности применения комбинации r-FSH+r-LH в сочетании с антагонистом ГнРГ способствующий увеличению количества эмбрионов хорошего качества,

отражены в методических рекомендациях «Принципы дифференцированного выбора режимов индукции овуляции при ановуляторном бсеплодии», утверждённых Учёным советом Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников 26 июня 2025 года (протокол №52), и внедрено в практику на основании приказа №21/2 от 2 июля 2025 года Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и приказа №100 от 4 июля 2025 года Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 3 февраля 2026 года №02-10). ***Социальная эффективность научной новизны*** заключается в том, что улучшение качества эмбрионов способствовало повышению вероятности наступления клинической беременности и снижению медицинских, социальных и психологических последствий бесплодия. ***Экономическая эффективность научной новизны***: сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре, снижении затрат на дополнительные лекарственные средства, реабилитационные и лечебные мероприятия, что позволило обеспечить экономию бюджетных средств в размере 2 670 954 сумов на одного пациента. ***Вывод:*** внедрение принципов подготовки к циклу стимуляции овуляции обеспечило экономию бюджетных средств в размере 2 670 954 сумов на одного пациента;

четвёртая научная новизна: полученные результаты доказанности применения алгоритма выбора индивидуального протокола стимуляции на основе комбинации r-FSH+r-LH с учётом возраста пациенток, длительности бесплодия, состояния овариального резерва, наличия предыдущих неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения и гормональных показателей в процессе стимуляции отражены в методических рекомендациях «Принципы дифференцированного выбора режимов индукции овуляции при ановуляторном бсеплодии», утверждённых Учёным советом Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников 26 июня 2025 года (протокол №52), и внедрено в практику на основании приказа №21/2 от 2 июля 2025 года Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и приказа №100 от 4 июля 2025 года Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 3 февраля 2026 года №02-10). ***Социальная эффективность научной новизны*** заключается в том, что внедрение разработанного алгоритма в практическое здравоохранение способствовало повышению эффективности лечения бесплодия среди населения репродуктивного возраста, улучшению показателей наступления беременности и родов, а также укреплению демографического и

социального благополучия семей. ***Экономическая эффективность научной новизны***: сокращение сроков госпитализации пациентов и снижение потребности в проведении реабилитационных мероприятий, обеспечило экономию бюджетных средств в размере 6101033 сумов на одного пациента. ***Вывод:*** разработанная лечебно-диагностическая тактика дифференцированного выбора режимов индукции овуляции при ановуляторном бесплодии позволила сэкономить в среднем 6101033 сумов бюджетных средств на одного пациента.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ: из которых 8 научных статей, в том числе в 1 зарубежном и 7 республиканских журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страницы.

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 **«Современные взгляды на применение гонадотропинов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (Обзор литературы)»** проанализированы результаты научных исследований, проведённых зарубежными и отечественными учёными по выбранной теме диссертации.

Особое внимание уделено механизмам эндокринной регуляции менструального цикла. Представлены сведения об основных этапах фолликулогенеза, овуляции и формирования жёлтого тела, а также охарактеризованы механизмы регуляции этих процессов гонадотропными гормонами.

Кроме того, подробно рассмотрены методы стимуляции яичников и вопросы выбора оптимальных протоколов стимуляции. При этом проанализированы современные подходы, направленные, с одной стороны,

на обеспечение адекватного фолликулогенеза и получение зрелых ооцитов, а с другой — на минимизацию риска возможных осложнений.

Во второй главе диссертации под названием **«Материалы и методы исследования для прогнозирования и оптимизации ведения программ ЭКО у женщин с бесплодием»** описываются материалы и методы исследования. Представлены результаты обследования и лечения 206 женщин с бесплодием. Для решения поставленных задач исследование проводилось в несколько этапов.

На первом этапе формировались группы по применяемому протоколу стимуляции овуляции с учётом исходных клинико-анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов предшествующего лечения бесплодия. На втором этапе проводился сравнительный анализ показателей индуцированного цикла в зависимости от используемого протокола стимуляции и его эффективности. На данном этапе был проанализирован гормональный профиль фолликулярной жидкости и периферической крови, а также корреляция между ними и показателями фолликулогенеза и оогенеза. На третьем этапе разработаны рекомендации по выбору индивидуального протокола стимуляции овуляции, способствующего повышению эффективности ВРТ.

В протоколах исследования тщательно оценивались акушерский и гинекологический, а также андрологический анамнез, данные объективного осмотра (общесоматического и гинекологического), лабораторные и инструментальные (ультразвуковые) методы обследования. У всех обследованных пациенток были исключены эндометриоз, миома матки с размером узла более 2 см, опухоли репродуктивной системы и гипофиза, кисты яичников, пороки развития матки, а также трубно-перитонеальный и мужской факторы бесплодия.

В ходе индуцированного цикла учитывались вид стимуляции, средние начальные и курсовые дозы гонадотропинов, длительность стимуляции, гормональный и ультразвуковой динамический мониторинг роста фолликулов и эндометрия.

При получении 17 и более фолликулов диаметром >3 мм вводился триггер овуляции — хорионический гонадотропин в дозе 5000–10 000 МЕ. Через 35–36 часов в асептических условиях под ультразвуковым контролем проводилась трансвагинальная пункция фолликулов с последующим эмбриологическим этапом. Получали фолликулярную жидкость, в которой в дальнейшем определяли концентрацию ФСГ, ЛГ, Е2, прогестерона и АМГ.

Статистическая обработка материалов исследования выполнялась с помощью программного пакета Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) версии 26.0 [Chicago: SPSS Inc.].

В третьей главе диссертации, озаглавленной «**Ретроспективный анализ эффективности программ ЭКО у женщин с бесплодием**», представлены результаты изучения клинико-анамнестических характеристик обследованных в рамках исследования женщин. Возраст пациенток составлял от 30 до 45 лет, в среднем 35,7±3,8 года, что соответствовало преимущественно позднему репродуктивному возрасту (35 лет и старше). Все показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты клинико-анамнестического обследования женщин по данным ретроспективного анализа (n=312)

Показатель	Результат
Возраст женщины, лет	35,6±4,2
Менархе, возраст (лет)	13,6±1,4
Продолжительность менструального цикла, дни	28,5±7,3
Индекс массы тела, кг/м²	24,6±5,6
Продолжительность бесплодия, лет	10,6±5,3
Первичное бесплодие	67 (32,5%)
Вторичное бесплодие	139 (67,5%)

Всем пациенткам применялась программа ВРТ. На момент включения в программу ВРТ соматическое состояние пациенток расценивалось как удовлетворительное. При наличии хронической соматической или гинекологической патологии отмечалась стойкая ремиссия или компенсированное состояние, показатели гемостаза, клинического и биохимического анализов крови находились в пределах нормальных значений (рис. 1).

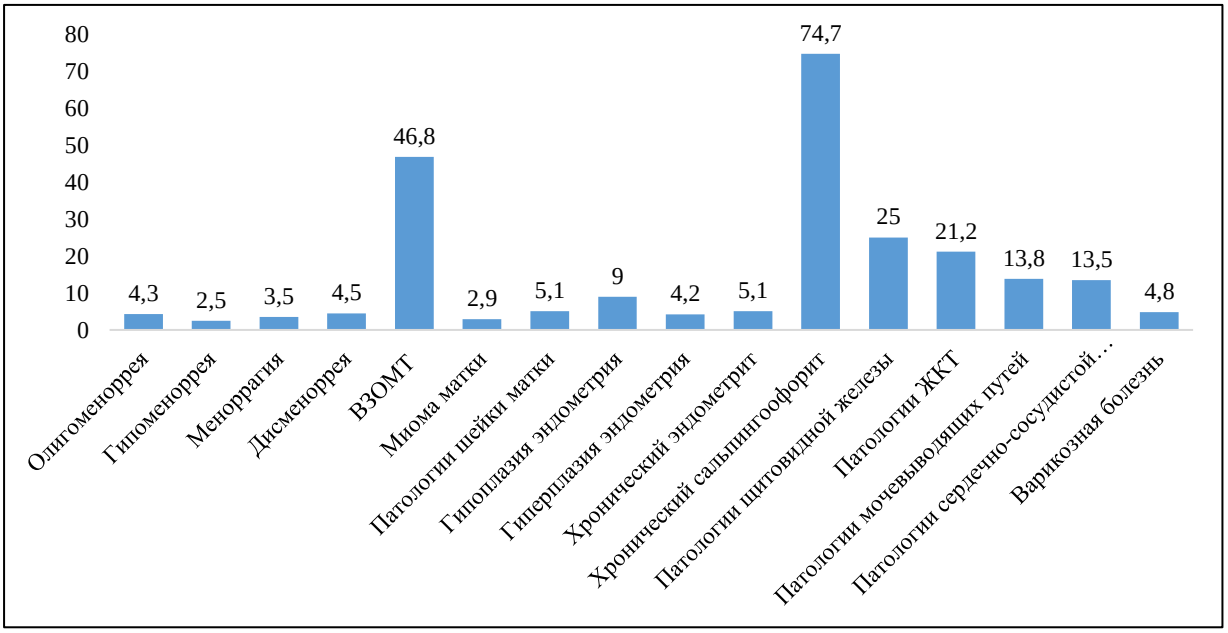


Рисунок 1. Показатели патологий, выявленных в анамнезе у женщин (%)

Программы ВРТ применялись в соответствии с действующими протоколами: в 37,8% случаев стимуляция овуляции проводилась р-ФСГ, в 62,2% — комбинацией р-ФСГ+ЧМГ. Средняя начальная доза гонадотропинов составляла 75–450 МЕ, курсовая доза — 1012,5–9600 МЕ. Среднее число полученных ооцитов составило 1–20, эмбрионов — 0–15. У 92 пациенток (29,5%) уровень АМГ был ниже нижней границы нормы (1 нг/мл), что соответствовало позднему репродуктивному возрасту и сниженному овариальному резерву. Однако лишь у 110 (35,3%) из них уровень ФСГ превышал верхнюю границу нормы (11,3 мМЕ/мл).

Было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза с оценкой состояния эндометрия, объёма яичников и числа антральных фолликулов. Средняя толщина эндометрия (М-эхо) на 2–3-й день менструального цикла составила 3,2±0,2 мм, что соответствует ранней пролиферативной фазе цикла и является физиологической нормой. Средний объём левого яичника — 8,4±4,8 см³, правого — 7,2±4,1 см³, что укладывается в стандартные значения для женщин репродуктивного возраста (6–10 см³) и свидетельствует об отсутствии признаков гипоплазии или гиперстимуляции яичников. Число антральных фолликулов в обоих яичниках составило от 3 до 12, в среднем 6,6±2,5, что отражает удовлетворительный овариальный резерв у большинства обследованных.

Анализ результатов овариальной стимуляции показал, что, несмотря на среднее число полученных ооцитов 12,2±5,8, не все они обладали высоким репродуктивным потенциалом. На эмбриологическом этапе среднее число полученных эмбрионов составило 8,9±3,8. При этом выявлено определённое несоответствие между долей качественных эмбрионов и последующими репродуктивными исходами.

При оценке итоговой эффективности программ ВРТ частота биохимической беременности составила 38,1%, тогда как частота клинической беременности снизилась до 4,8%. Частота доношенных родов составила лишь 1,6%. Полученные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев достижения биохимической беременности в последующем наступали потери на более поздних сроках гестации.

В ходе ретроспективного анализа оценивалось отношение шансов (OR) факторов риска, приводящих к неудаче программы ЭКО (таблица 2).

Таблица 2

Отношение шансов (OR) факторов риска неудачи программы ЭКО по результатам ретроспективного анализа

Показатель	OR	95% ДИ	p
Возраст ≥35 лет	2,84	1,41–5,72	0,003
Продолжительность бесплодия ≥8 лет	3,52	1,79–6,91	<0,001
АМГ <1,0 нг/мл	2,17	1,12–4,21	0,021
ФСГ >11,3 мМЕ/мл	1,94	1,03–3,65	0,039
КАФ <5	2,76	1,39–5,48	0,004
Предшествующие неудачные попытки ЭКО	4,63	2,31–9,28	<0,001

По результатам ретроспективного анализа установлена статистически значимая связь между неудачей программы ЭКО и следующими факторами: возраст женщины старше 35 лет, продолжительность бесплодия более 8 лет, снижение овариального резерва (АМГ<1,0 нг/мл и КАФ<5), повышение уровня ФСГ, а также наличие предшествующих неудачных попыток ЭКО ($p<0,05$). Наиболее высокий риск отмечался у пациенток с предшествующими неудачными попытками ЭКО (OR=4,63; 95%ДИ: 2,31–9,28), что свидетельствует о том, что данный фактор является одним из ключевых предикторов неэффективности ЭКО. Указанные показатели статистически значимы и могут рассматриваться в качестве независимых предикторов неудачи ЭКО.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа продемонстрировали низкие показатели клинической беременности и

особенно доношенных родов, несмотря на получение удовлетворительного количества ооцитов и эмбрионов в ходе стимуляции. Данное обстоятельство обосновало необходимость разработки усовершенствованных протоколов овариальной стимуляции, направленных на более эффективное управление процессами фолликулогенеза и оогенеза, позволяющих улучшить компетентность ооцитов и качество эмбрионов. В связи с этим на следующем этапе было изучено влияние применения комбинации рекомбинантного ФСГ и ЛГ, а также индивидуализации протоколов стимуляции на репродуктивные исходы.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной **«Сравнительная характеристика показателей индуцированного цикла при использовании различных протоколов»,** результаты сравнительного анализа индуцированного цикла у пациенток двух групп (n=206). Первую группу составили 114 пациенток, у которых стимуляция овуляции проводилась с использованием р-ФСГ+ЧМГ, вторую — 92 пациентки, в протокол стимуляции которых входили р-ФСГ+р-ЛГ. У пациенток обеих групп проводился анализ исходных клинико-анамнестических параметров. Каждая группа была, в свою очередь, разделена на 2 подгруппы А и В.

Группа 1А (n=60) — стимуляция рекомбинантным ФСГ (р-ФСГ) в сочетании с высокоочищенным менотропином (ЧМГ) и агонистом ГнРГ, начиная со 2–3-го дня менструального цикла;

Группа 1В (n=54) — стимуляция р-ФСГ в сочетании с ЧМГ и антагонистом ГнРГ, начиная с 6–7-го дня стимуляции;

Группа 2А (n=50) — стимуляция р-ФСГ в сочетании с рекомбинантным ЛГ (р-ЛГ) и агонистом ГнРГ, начиная со 2–3-го дня менструального цикла;

Группа 2В (n=42) — стимуляция р-ФСГ в сочетании с р-ЛГ и антагонистом ГнРГ, начиная с 6–7-го дня стимуляции.

Пациентки исследуемых групп были полностью сопоставимы по основным клинико-анамнестическим параметрам (таблица 3).

Таблица 3

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток при различных протоколах стимуляции

Показатель	**Группа 1А (n=60)**	**Группа 1В (n=54)**	**Группа 2А (n=50)**	**Группа 2В (n=42)**
Возраст, лет	35,7±4,3	34,2±4,1	36,2±4,1	36,5±4
Возраст менархе, лет	13,6±1,4	13,6±1,5	13,4±1,3	13,8±1,4
Продолжительность менструации, дни	27,4±6,7	29,8±7,9*	29,2±7,6	27,6±6,7
Индекс массы тела, кг/м²	25,5±5,2	23,8±5,7	23,7±5,3^	25,1±6,1
Продолжительность бесплодия, лет	9,7±4,9	11,7±5,7*	10,7±5,5	10,3±5,1
Первичное бесплодие	19 (31,7%)	17 (31,5%)	18 (36%)	13 (31%)
Вторичное бесплодие	41 (68,3%)	37 (68,5%)	32 (64%)	29 (69%)

*Примечание: *P<0,05 - статистически значимое различие по сравнению с группой А. ^P<0,05 - статистически значимое различие по сравнению с 1-й группой соответственно.*

Пациентки всех исследуемых групп были сопоставимы по клинико-анамнестическим показателям. При анализе среднего возраста пациенток в

группах статистически значимых различий выявлено не было (χ^2=1,1; p>0,05), несмотря на несколько больший возраст пациенток второй группы (36,3±4 года), что соответствовало позднему репродуктивному периоду. Каждая третья пациентка в обеих группах не имела беременностей в анамнезе. По степени выраженности бесплодия между группами отмечались незначительные недостоверные различия. Среди пациенток обеих групп наблюдалась субфертильность. В обеих группах имело место как первичное, так и вторичное бесплодие.

В ходе исследования проводился сравнительный анализ применяемых доз гонадотропинов в процессе стимуляции у пациенток исследуемых групп (таблица 4).

Таблица 4

Дозы гонадотропинов у пациенток при различных протоколах стимуляции (M±SD)

Показатели	Группа 1А (n=60)	Группа 1В (n=54)	Группа 2А (n=50)	Группа 2В (n=42)
ФСГ начальная доза, МЕ	150±75,9	189,6±103,9*	227,3±103,2 ^^^	223,2±112,9
ФСГ курсовая доза, МЕ	1611,3±667,5	1802,1±961,2	2135,3±1134,3^	2027,7±942,6
ЛГ начальная доза, МЕ	75±29,3	70,1±37,2	75±34,7	76,8±32
ЛГ курсовая доза, МЕ	826,9±400,1	563,2±206,1 ***	710,3±342,1	673,2±253,9 ^
Курсовая доза гонадотропинов, МЕ	2473,8±1102,5	2360,4±1163,9	2849,3±1304,3^	2699,1±1026
Продолжительность стимуляции, дни	9,7±3,6	9,9±3,3	9,5±3,4	9,7±3,3

*Примечание. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 — статистически значимое различие по сравнению с группой А. ^P<0,05; ^^P<0,01; ^^^P<0,001 — статистически значимое различие по сравнению с 1-й группой соответственно.*

У пациенток 2-й группы начальная и курсовая дозы ФСГ составили 225,4±107,2 МЕ и 2086,1±1046,9 МЕ соответственно, что значительно превышает показатели пациенток 1-й группы — 168,8±92 и 1701,6±821,7 МЕ. Начальная доза ЛГ во 2-й группе также статистически значимо превышала таковую в 1-й группе (75,8±33,3 и 72,7±33,2 МЕ соответственно), однако курсовые дозы ЛГ в обеих группах статистически значимо не различались. Курсовая доза гонадотропинов во 2-й группе составила 2780,7±1181,5 МЕ и была значительно выше, чем в 1-й группе (2420,1±1128,4 МЕ). Продолжительность стимуляции в двух протоколах статистически значимо не различалась. На основании анализа данных можно заключить, что в группе с добавлением р-ЛГ наблюдался более медленный рост фолликулов, что потребовало применения более высоких доз гонадотропинов.

В ходе исследования были проанализированы лабораторные данные пациенток исследуемых групп (таблица 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ гормональных показателей у пациенток при различных протоколах стимуляции.

Показатели	Группа 1А (n=60)	Группа 1В (n=54)	Группа 2А (n=50)	Группа 2В (n=42)
Показатели в плазме крови на 5–7-й дни стимуляции				
ФСГ, mIU/ml	13,6±3,9	10,4±3,6***	11,4±3,6^^^	11,1±3,8
Е2, pg/ml	466,8±145,8	215,8±59,7***	192,1±71,1^^^	441,8±157,4***^^^
ЛГ, mIU/ml	4,1±1,7	4,3±1,7	2,6±1^^^	3,8±1,2***
П, ng/ml	1,2±0,4	2,1±0,7***	2,8±1^^^	1±0,4***^^^
АМГ, ng/m	1,9±0,6	1,5±0,5	1,8±0,6	2,3±0,8***^^^
Показатели в плазме крови в день ТВП				
ФСГ, mIU/ml	8,1±2,7	7,8±2,4	8,5±2,9	8,0±2,5
Е2, pg/ml	1425±418	1110±445***	1098±402***	1438±431^^^
ЛГ, mIU/ml	1,5±0,5	1,6±0,6	3,4±1,5***^^^	1,7±0,7
П, ng/ml	6,4±2,4	5,0±2,1***	5,2±2,3***	6,6±2,5^^^
АМГ, ng/m	0,9±0,3	0,8±0,3	1,2±0,4***^^^	1,3±0,4***^^^
Показатели фолликулярной жидкости (ФЖ) в день ТВП				
ФСГ, mIU/ml	6,4±1,2	5,9±1,1*	5,2±1,1***	5,0±1,0***
Е2, pg/ml	7900±1320	8100±1280	8290±1390*	8420±1360*
ЛГ, mIU/ml	1,8±0,4	2,0±0,5	3,5±1,2***^^^	3,7±1,1***^^^
П, ng/ml	38,7±5,7	37,8±5,4	38,4±5,5	39,1±5,2
АМГ, ng/m	2,8±0,5	2,7±0,6	2,8±0,7	2,9±0,6

*Примечание. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 — статистически значимое различие по сравнению с группой А. ^P<0,05; ^^P<0,01; ^^^P<0,001 — статистически значимое различие по сравнению с 1-й группой соответственно.*

Проведённые анализы показали, что базальные уровни гормонов между группами достоверно не различались (χ^2=0,9; p>0,05), что свидетельствует о сопоставимом исходном гормональном фоне у пациенток.

Следует отметить, что на 5–7-й день стимуляции уровень эстрадиола в сыворотке составлял 347,9±169,2 и 306,1±171,8 пг/мл. Уровень ФСГ повышался параллельно со стимуляцией овуляции, и на 5–7-й день его значения в группах достоверно не различались (12,2±7,2 и 11,8±5,6 мМЕ/мл). Уровень ЛГ на 5–7-й день стимуляции составил 4,2±1,7 мМЕ/мл в 1-й группе и 3,1±1,2 мМЕ/мл во 2-й группе, что указывает на статистически значимое различие; при этом в обеих группах отмечалось снижение уровня гормона по сравнению с исходными значениями (χ^2=6,4; p<0,05).

В день ТВП по сравнению с 5–7-м днями стимуляции наблюдалось значительное снижение уровня ФСГ, однако его уровни в обеих группах не различались (7,8±2,6 и 7,8±2,7 мМЕ/мл соответственно), несмотря на различия в начальных и курсовых дозах. Протокол стимуляции с добавлением р-ФСГ и р-ЛГ демонстрировал достоверно более высокие показатели по сравнению с протоколом с ЧМГ. Уровень ЛГ в день ТВП составил 1,6±2,4 мМЕ/мл в 1-й

группе и 3,1±4,2 мМЕ/мл во 2-й группе (p1-2=0,003). У пациенток 1-й группы отмечалось достоверное (двукратное) снижение уровня гормона по сравнению с 5–7-м днями стимуляции (p<0,05). Во 2-й группе (стимуляция р-ФСГ и р-ЛГ) уровень ЛГ в день ТВП оставался на уровне значений 5–7-го дней стимуляции. Уровень эстрадиола в день ТВП (1427±422,4 и 1109,3±442,9 пг/мл) в исследуемых группах не различался.

Таким образом, на 5–7-й день овариальной стимуляции отмечалось снижение уровня ЛГ по сравнению с базальными значениями, причём данное снижение наблюдалось в обеих группах пациенток и не зависело от вида применяемого ЛГ-содержащего индуктора. Достоверное снижение уровня прогестерона на 5–7-й день объяснялось активным синтезом эстрогенов клетками гранулёзы. В день ТВП, через 35–36 часов после введения овуляционной дозы ХГЧ, уровень ЛГ в протоколе с добавлением р-ЛГ оставался относительно высоким (3,1±4,2 мМЕ/мл) по сравнению с протоколом с ЧМГ (1,6±2,4 мМЕ/мл), что соответствовало более низкой концентрации прогестерона в данном протоколе (5,7±3,6 нг/мл) по сравнению с протоколом с ЧМГ (6,4±4,9 нг/мл). С другой стороны, в протоколе с совместным применением р-ФСГ и ЧМГ более низкий уровень ЛГ в день ТВП соответствовал более высокому уровню прогестерона. Нарастание уровня прогестерона в дальнейшей фолликулярной фазе свидетельствует о начале процесса лютеинизации клеток гранулёзы.

Уровень АМГ в сыворотке крови на 5–7-й день стимуляции достоверно не различался в 1-й группе (1,8±2,2 нг/мл) и во 2-й группе (2,1±2,5 нг/мл). Вместе с тем во 2-й группе уровень АМГ на 5–7-й день был в 1,5 раза выше исходного. В день ТВП в обеих группах уровень АМГ был достоверно ниже, чем на 5–7-й день. В 1-й группе (стимуляция р-ФСГ и ЧМГ) средний уровень АМГ был ниже 1 нг/мл (0,9±1,0), однако количество пунктированных фолликулов в этой группе статистически значимо не отличалось от показателя 2-й группы (стимуляция р-ФСГ и р-ЛГ).

Антимюллеров гормон синтезируется клетками гранулёзы преантральных и малых антральных фолликулов (менее 4 мм). В более крупных фолликулах продукция гормона резко снижается и практически не определяется при достижении фолликулом размера 8 мм и более. Тем не менее в нашем исследовании в группе с добавлением р-ЛГ на 5–7-й день стимуляции наблюдалось повышение уровня АМГ, что может объясняться вовлечением в процесс малых антральных фолликулов. Резкое снижение уровня АМГ к дню ТВП во всех протоколах соответствовало значительным размерам преовуляторных фолликулов.

Результаты ультразвукового исследования яичников у пациенток обеих групп не выявили статистически значимых различий между группами при использовании различных протоколов (таблица 6). Объём яичников соответствовал показателям нормального овариального резерва.

При анализе показателей таблицы число фолликулов диаметром более 10 мм на 5-й день стимуляции овуляции (начало активного фолликулогенеза) в группах достоверно не различалось (6,4±2,4 и 6,4±2,5 соответственно). Число пунктированных фолликулов в обеих группах также не различалось и соответствовало числу растущих фолликулов на 5-й день стимуляции. Толщина эндометрия у пациенток обеих групп на 5-й день стимуляции

(6,4±2,5 и 6,3±2,2 мм) и в день введения ХГЧ (10±4,1 и 9,7±3,5 мм) достоверно не различалась.

Таблица 6

Характеристика ультразвуковых показателей у пациенток при различных протоколах стимуляции

Показатели	Группа 1А (n=60)	Группа 1В (n=54)	Группа 2А (n=50)	Группа 2В (n=42)
Объём левого яичника, см³	7,7±4,9	8,2±5,1	8,1±4,5	8,1±4,9
Объём правого яичника, см³	7,6±3,8	7,2±4,1	7,3±4,3	6,6±4,4
Число антральных фолликулов в обоих яичниках	6,8±2,7	6,5±2,5	6,2±2,3	6,8±2,7
Число фолликулов диаметром >10 мм на 5-й день стимуляции	6,8±2,7	6,5±2,5	6,2±2,3	6,8±2,7
Число пунктированных фолликулов	6,6±2,7	6,3±2,2	5,8±2	7±2,9*
Толщина эндометрия на 5-й день стимуляции, мм	5,32±2,27	4,83±2,42	4,78±2,18	5,12±2,55
Толщина эндометрия в день введения ХГЧ, мм	6,3±2,6	6,6±2,5	6,2±2,5	6,4±1,9
Объём левого яичника, см³	10,1±4,4	9,8±3,6	10±3,5	9,4±3,5

Были проанализированы результаты сравнительного анализа показателей эмбриологического этапа при использовании двух протоколов стимуляции овуляции (рис. 2).

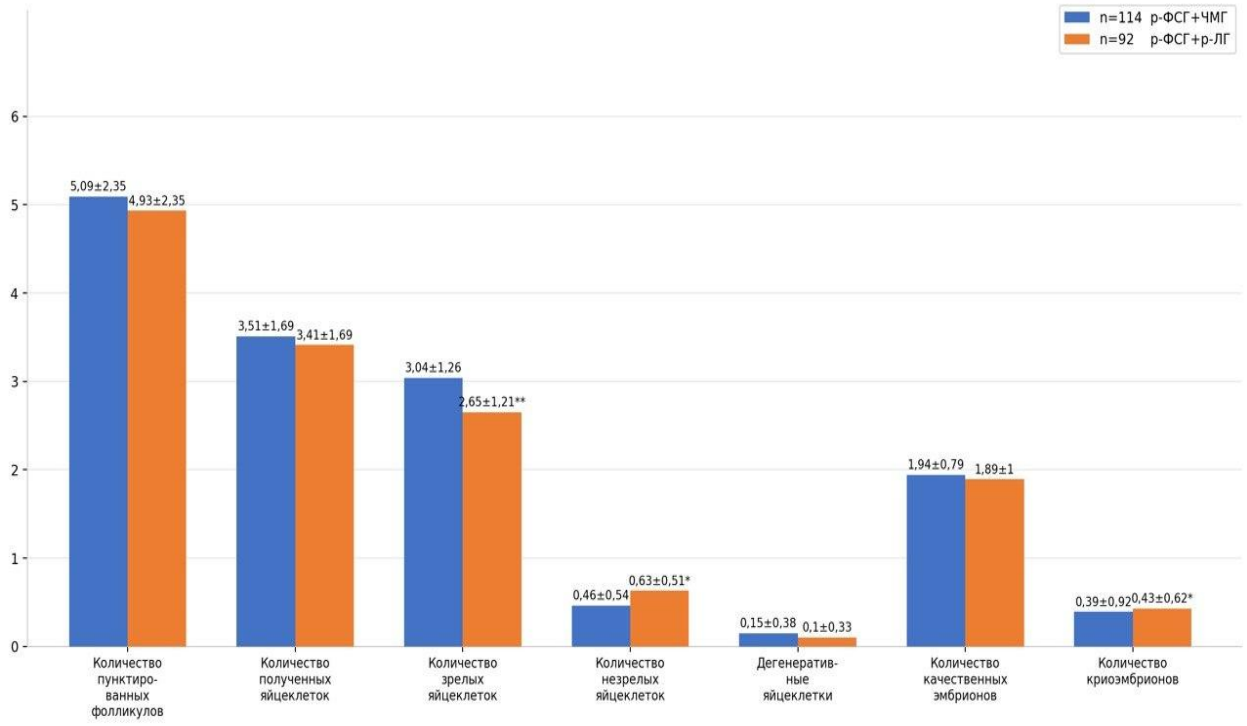


Рисунок 2. Характеристика основных эмбриологических параметров у пациенток исследуемых групп.

Среднее число пунктированных фолликулов в 1-й группе составило 5,09±2,35, во 2-й группе — 4,93±2,35, что соответствовало «бедному» овариальному ответу и достоверно не различалось. По таким параметрам, как число полученных ооцитов, зрелых, незрелых и дегенеративных яйцеклеток, число полученных эмбрионов, а также число качественных эмбрионов, статистических различий между группами выявлено не было. Индекс оплодотворения в обеих группах составил 73,0 и 71,3% (χ^2=3,7; p1-2>0,05). Вместе с тем доля качественных (Grade A–B) эмбрионов (степень фрагментации <20% и соответствие стадии развития эмбриона дням культивирования), полученных во 2-й группе (протокол р-ФСГ+р-ЛГ), составила 75% от общего числа пациенток, что было значительно выше показателя 1-й группы (протокол р-ФСГ+ЧМГ) — 67,6% (χ^2=6,3; p1-2=0,024). Криоконсервация качественных эмбрионов суперовуляции в 1-й группе выполнялась в 17,3% случаев, во 2-й группе — в 15,0% (χ^2=4,8; p1-2>0,05). Среднее число криоэмбрионов в 1-й и 2-й группах составило 0,39±0,92 и 0,43±0,62 (χ^2=3,3; p1-2>0,05) соответственно. Перенос эмбриона на 3-й день культивирования был выполнен у 98 (51,3%) пациенток 1-й группы и у 77 (57,9%) пациенток 2-й группы (χ^2=7,4; p1-2>0,05). Доля эмбрионов, достигших стадии бластоцисты, в данных группах статистически значимо не различалась (9,9% и 5,3% соответственно). Среднее число перенесённых эмбрионов в обеих группах также достоверно не различалось (1,3±0,7 и 1,4±0,7 соответственно).

Сравнительный анализ параметров эмбриологического этапа программ ВРТ у пациенток двух исследуемых групп показал, что протокол стимуляции с добавлением р-ЛГ статистически значимо отличался по более высоким начальным дозам р-ФСГ и р-ЛГ, курсовой дозе р-ФСГ и общей дозе гонадотропинов. Однако продолжительность стимуляции, число пунктированных фолликулов, ооцитов и эмбрионов в данной группе статистически значимо не отличались от показателей протокола с добавлением ЧМГ. Более того, доля качественных эмбрионов во 2-й группе составила 75%. Таким образом, применение протокола с р-ЛГ не увеличило число получаемых эмбрионов, но улучшило их качество.

Таким образом, в протоколах стимуляции овуляции, где р-ФСГ используется в качестве индуктора совместно с р-ЛГ, более высокое качество ооцитов и эмбрионов позволяет заключить, что добавление р-ЛГ может оказывать положительное влияние на оптимизацию результатов лечения.

С целью оценки эффективности четырёх различных протоколов стимуляции оценивался преимущественно факт наступления беременности и её успешного сохранения. Помимо этого, нами анализировалась эффективность протоколов по частоте синдрома «пустого фолликула», реакции фолликулов на стимуляцию, синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), а также по репродуктивным исходам беременности.

Результаты анализа показали, что частота синдрома «пустого фолликула» статистически значимо не различалась во всех четырёх группах. Случаи СГЯ

также не имели значимых различий и регистрировались на низком уровне — 3,3; 5,6; 6 и 2,4% соответственно (χ^2=5,4; p>0,05).

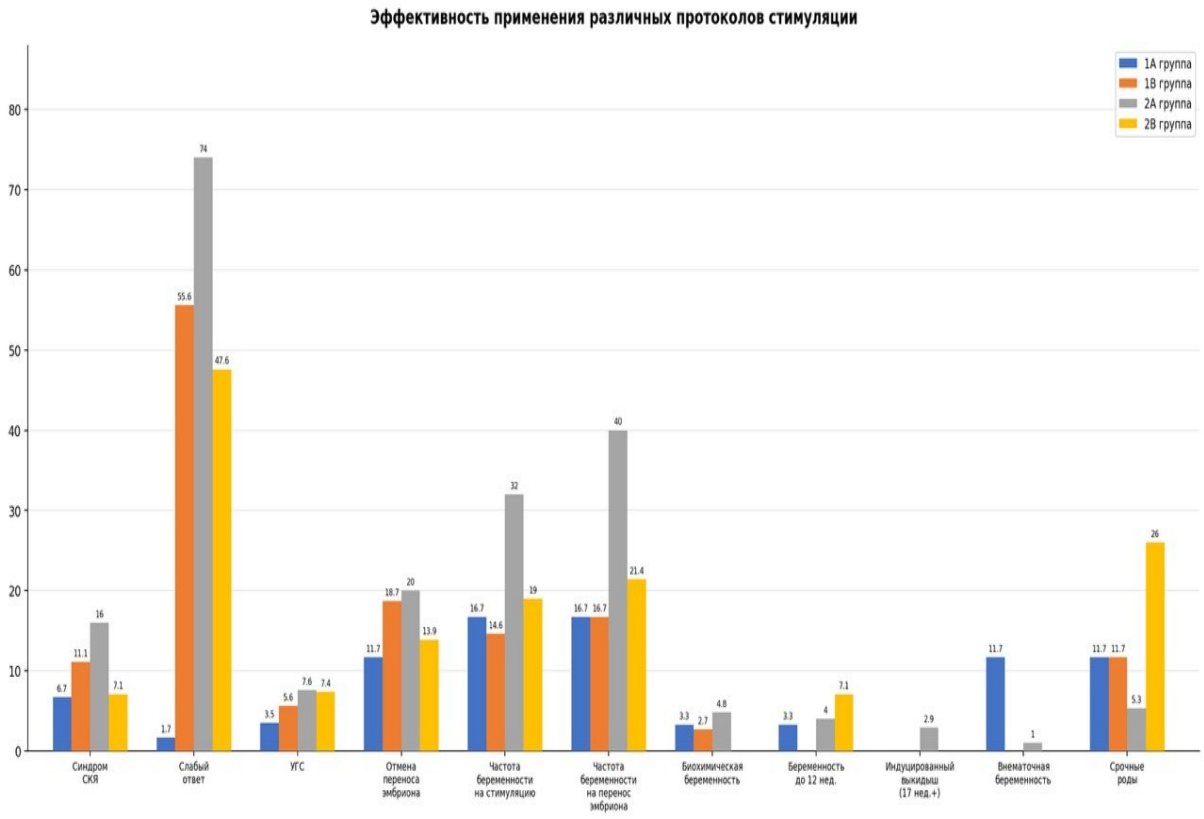


Рисунок 3. Эффективность четырёх протоколов стимуляции.

В протоколах с добавлением рекомбинантного ЛГ (р-ЛГ) и агониста ГнРГ с 2–3-го дня наиболее часто регистрировался «бедный» (poor response) ответ — 74%, что подтверждалось наименьшим числом полученных ооцитов в данной группе. В группе с р-ЛГ и антагонистом ГнРГ с 6–7-го дня, напротив, частота «бедного» ответа была наименьшей — 47,6%. При этом в группе с добавлением р-ЛГ частота наступления беременности, а также процент беременностей и доношенных родов после переноса эмбрионов были наиболее высокими (32% и 19% соответственно, φ=2,14; p<0,05), что объясняется наибольшей долей качественных эмбрионов в данной группе (78%). Следует отметить, что в этой группе случаи биохимической беременности не зарегистрированы вовсе.

Частота потерь в ранние сроки беременности (до 12 недель) статистически значимо не различалась во всех четырёх исследуемых группах (φ*=4,4; p>0,05).

Анализ эффективности применяемых ЛГ-содержащих протоколов показал, что протокол с р-ЛГ и агонистом ГнРГ с 2–3-го дня не устраняет «бедного» ответа яичников у пациенток со сниженным овариальным резервом и не увеличивает число получаемых ооцитов или эмбрионов, однако способствует улучшению качества эмбрионов, что, в свою очередь, ведёт к

статистически значимому увеличению частоты имплантации и числа доношенных родов.

Таким образом, проведённое исследование позволило установить основные факторы, влияющие на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий, определить прогностическую значимость гормональных показателей периферической крови и фолликулярной жидкости, обосновать преимущества применения комбинации рекомбинантных ФСГ и ЛГ в протоколах контролируемой овариальной стимуляции, а также разработать и внедрить алгоритм индивидуализированного выбора протокола стимуляции. Использование предложенного подхода способствует улучшению эмбриологических и репродуктивных результатов, повышению частоты клинической беременности и родов, снижению числа неэффективных циклов экстракорпорального оплодотворения и оптимизации затрат на лечение пациенток с бесплодием.

ВЫВОДЫ

1. По результатам ретроспективного анализа программ ВРТ установлено, что в предыдущих циклах стимуляции преимущественно применялись монотерапия r-FSH (37,76%) и комбинация r-FSH+ЧМГ (62,24%). При этом было получено в среднем 12,2±5,8 ооцитов и 8,9±3,8 эмбрионов, частота биохимической беременности составила 38,1%, клинической беременности – 4,9%, а частота срочных родов – 1,53%. Полученные данные свидетельствуют о низкой репродуктивной эффективности ранее применявшихся программ ВРТ.

2. Сравнительный анализ гормональных показателей при использовании различных протоколов стимуляции в программах ВРТ показал, что у пациенток, получавших протокол r-FSH+r-LH, в день трансвагинальной пункции уровень ЛГ в сыворотке крови был выше в 2,4 раза, а уровень АМГ – в 1,3 раза по сравнению с другими группами ($p<0,001$). Концентрация ЛГ в фолликулярной жидкости также была выше в 2,0 раза ($p<0,001$). Между показателями ФСГ, ЛГ и АМГ в периферической крови и фолликулярной жидкости выявлены достоверные положительные корреляционные связи ($r=0,48–0,66$; $p<0,05$), тогда как для эстрадиола и прогестерона статистически значимой корреляции не установлено ($p>0,05$).

3. Сравнительный анализ показателей фолликулогенеза и оогенеза при различных протоколах стимуляции показал, что применение комбинации r-FSH+r-LH в сочетании с антагонистом ГнРГ, начиная с 6–7-го дня стимуляции (группа 2Б), способствует повышению эффективности фолликулогенеза и оогенеза и достоверному улучшению эмбриологических результатов. Количество полученных ооцитов в данной группе было выше в 1,05 и 1,10 раза по сравнению с группами 1Б и 2А соответственно. Количество эмбрионов хорошего качества превышало аналогичные показатели групп 1А и 1Б в 1,09 раза, а группы 2А – в 1,23 раза ($p<0,05$).

4. Оценка влияния применения рекомбинантных гонадотропинов на репродуктивные результаты показала, что частота криоконсервации эмбрионов в группах, получавших комбинацию r-FSH+r-LH, была в 1,2–2,4 раза выше по сравнению с группами, в которых использовалась комбинация r-FSH+ЧМГ. Наибольшая частота срочных родов зарегистрирована в группе 2А, где применялась комбинация r-FSH+r-LH и агонист ГнРГ, и составила 26,0%, что было выше аналогичных показателей групп 1А и 1Б соответственно в 2,2 и 2,8 раза. Полученные результаты подтвердили эффективность разработанного алгоритма применения индивидуализированного протокола стимуляции на основе комбинации рекомбинантных ФСГ и ЛГ.

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.01.05 FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

NATIONAL INSTITUTE OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION

MAMADALIEVA DIDORAKHON MURODILJON KIZI

OPTIMIZATION OF THE USE OF RECOMBINANT GONADOTROPINS IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

14.00.01- Obstetrics and Gynecology

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

TASHKENT – 2026

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2025.2PhD/Tib5740.

The dissertation was completed at the National Institute of Continuing Medical Education

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tashmeduni.uz) and on the Information and Educational Portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:	**Gafurova Feruza Akhrarovna** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
Official opponents:	**Paxomova Janna Evgenevna** Doctor of Medical Sciences, Professor
	Tuksanova Dilbar Ismatovna Doctor of Medical Sciences, Professor
Leading organization:	**Republican Specialized Scientific and practical medical center for Maternal and Child health**

The defense of the dissertation will be held on «___» _____ 2026 at _____ at the meeting of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees № DSc.06/2025.27.12.Tib.01.05 at the Tashkent State Medical University on (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, house 223. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tashmeduni@gmail.com).

The dissertation of philosophy (PhD) can be fond trough in the Information Resource Center of the Tashkent State Medical University (registered under number ___). Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, house 223. Тел/факс: (+99878) 150-78-25

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2026.
(mailing report. _____ on «_____» _____ 2026).

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

X.A. Akramova
Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

K.N. Haitov
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to evaluate the effectiveness of recombinant gonadotropins in assisted reproductive technology (ART) programs during controlled ovarian stimulation (COS) and to optimize the stimulation protocol.

The object of the research consisted of 206 women of reproductive age with primary and secondary infertility who sought treatment at an in vitro fertilization center.

The scientific novelty of the dissertation lies in the following:

It has been proven that the low reproductive efficacy observed in previous stimulation cycles using r-FSH monotherapy and the combination of r-FSH + hMG, as demonstrated by a retrospective analysis of assisted reproductive technology (ART) programs, indicates the need for optimization of ovarian stimulation protocols.

It has been proven that a significant positive correlation exists between FSH, LH, and AMH concentrations in peripheral blood and follicular fluid across different stimulation protocols, whereas no significant correlation was observed for estradiol and progesterone levels.

It has been proven that the use of the r-FSH + r-LH combination in conjunction with a GnRH antagonist increases the number of good-quality embryos and thereby improves the efficiency of folliculogenesis and oogenesis.

It has been proven that the application of an individualized stimulation protocol selection algorithm based on the r-FSH + r-LH combination, taking into account patient age, duration of infertility, ovarian reserve status, previous unsuccessful IVF attempts, and hormonal parameters during stimulation, contributes to improved reproductive outcomes in assisted reproductive technology programs.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained from the examination of women with infertility who participated in assisted reproductive technology (ART) programs using questionnaire-based, clinical-anamnestic, functional, hematological, immunoassay, cytological, morphological, and statistical research methods:

the first scientific novelty: the findings demonstrating that the use of r-FSH monotherapy and the r-FSH+hMG combination in previous stimulation cycles was associated with low reproductive efficacy, as established by a retrospective analysis of ART programs, were reflected in the methodological guidelines entitled “Principles of Differentiated Selection of Ovulation Induction Regimens in Anovulatory Infertility”, approved by the Academic Council of the Center for Professional Development of Medical Workers on June 26, 2025 (Protocol No. 52), and implemented into clinical practice by Order No. 21/2 dated July 2, 2025, of the Andijan Branch and Order No. 100 dated July 4, 2025, of the Fergana Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (Conclusion No. 02-10 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated February 3, 2026). **The social effectiveness of this scientific innovation** lies in the improvement of stimulation protocols, which contributed to increasing the effectiveness of ART programs, the rates of clinical pregnancy and childbirth, and overall reproductive outcomes in infertile couples. **The economic effectiveness of this scientific innovation** was demonstrated by the individualized management of patients with previous

unsuccessful IVF attempts, which reduced the need for hospitalization and resulted in an average saving of 3,430,079 UZS per patient. **Conclusion:** The implementation of an individualized approach to patient management resulted in an average cost saving of 3,430,079 UZS per patient.

the second scientific novelty: the findings confirming the existence of a significant positive correlation between FSH, LH, and AMH concentrations in peripheral blood and follicular fluid under different stimulation protocols were reflected in the methodological guidelines "Principles of Differentiated Selection of Ovulation Induction Regimens in Anovulatory Infertility", approved by the Academic Council of the Center for Professional Development of Medical Workers on June 26, 2025 (Protocol No. 52), and implemented into clinical practice by Order No. 21/2 dated July 2, 2025, of the Andijan Branch and Order No. 100 dated July 4, 2025, of the Fergana Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (Conclusion No. 02-10 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated February 3, 2026). **The social effectiveness of this scientific innovation** was associated with improved hormonal monitoring in ART programs, contributing to better reproductive outcomes and expanding the possibilities of achieving successful pregnancy among infertile couples. **The economic effectiveness of this scientific innovation** was demonstrated by comprehensive clinical and hormonal examinations using differential diagnostic methods, which reduced costs associated with prolonged treatment, hospitalization, additional pharmacotherapy, rehabilitation, and therapeutic interventions, resulting in savings of 2,670,954 UZS per patient. **Conclusion:** Comprehensive clinical and hormonal assessment using differential diagnostic approaches enabled average savings of 2,670,954 UZS in budget expenditures per patient.

the third scientific novelty: the findings demonstrating that the use of the r-FSH+r-LH combination together with a GnRH antagonist increased the number of good-quality embryos were reflected in the methodological guidelines "Principles of Differentiated Selection of Ovulation Induction Regimens in Anovulatory Infertility", approved by the Academic Council of the Center for Professional Development of Medical Workers on June 26, 2025 (Protocol No. 52), and implemented into clinical practice by Order No. 21/2 dated July 2, 2025, of the Andijan Branch and Order No. 100 dated July 4, 2025, of the Fergana Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (Conclusion No. 02-10 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated February 3, 2026). **The social effectiveness of this scientific innovation** lies in the fact that improved embryo quality increased the likelihood of achieving clinical pregnancy and reduced the medical, social, and psychological consequences of infertility. **The economic effectiveness of this scientific innovation** was reflected in shorter hospital stays and reduced expenditures on additional medications, rehabilitation, and treatment measures, resulting in budget savings of 2,670,954 UZS per patient. **Conclusion:** The implementation of the proposed principles for preparation before ovulation induction cycles resulted in budget savings of 2,670,954 UZS per patient.

the fourth scientific novelty: the findings demonstrating the effectiveness of an individualized stimulation protocol selection algorithm based on the r-FSH+r-LH

combination, taking into account patient age, duration of infertility, ovarian reserve status, previous unsuccessful IVF attempts, and hormonal parameters during stimulation, were reflected in the methodological guidelines “Principles of Differentiated Selection of Ovulation Induction Regimens in Anovulatory Infertility”, approved by the Academic Council of the Center for Professional Development of Medical Workers on June 26, 2025 (Protocol No. 52), and implemented into clinical practice by Order No. 21/2 dated July 2, 2025, of the Andijan Branch and Order No. 100 dated July 4, 2025, of the Fergana Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (Conclusion No. 02-10 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated February 3, 2026). **The social effectiveness of this scientific innovation** lies in the fact that implementation of the developed algorithm in practical healthcare improved the effectiveness of infertility treatment among the reproductive-age population, enhanced pregnancy and childbirth outcomes, and strengthened the demographic and social well-being of families. **The economic effectiveness of this scientific innovation** was demonstrated by reduced hospitalization periods and decreased need for rehabilitation measures, resulting in savings of 6,101,033 UZS per patient. **Conclusion:** The developed diagnostic and therapeutic strategy for the differentiated selection of ovulation induction regimens in anovulatory infertility demonstrated high practical effectiveness and enabled average budget savings of 6,101,033 UZS per patient.

Scientific and practical significance of the research: The scientific significance of the research results lies in clarifying the mechanisms underlying the influence of the recombinant FSH and LH combination on reproductive outcomes, demonstrating the prognostic value of FSH, LH, and AMH hormones, evaluating the comparative effectiveness of different ovarian stimulation protocols, and developing an individualized stimulation algorithm for assisted reproductive technology (ART) programs.

The practical significance of the research results lies in providing the opportunity to select stimulation protocols according to the individual characteristics of patients, substantiating approaches aimed at reducing the number of unsuccessful in vitro fertilization (IVF) cycles, developing strategies to increase clinical pregnancy and live birth rates, and proposing an individualized treatment algorithm for practical healthcare..

Publication of the research results. On the topic of the dissertation, 17 scientific papers were published: of which 8 scientific articles, including in 1 foreign and 7 national journals, recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of the dissertation.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Мамадалиева Д. М., Гафурова Ф. А. Сравнительное исследование характеристик индуцированного цикла и эмбриологического этапа в программах ВРТ Profilaktik tibbiyot va salomlatlik – Профилактическая медицина и здоровье – Preventive Medicine and Health Issue – 5 № 1 394-399 (2026) / ISSN 2181-3663 (OAK Rayosatining 2025 yil 5 apreldagi 369-son qarori).

2. Мамадалиева Д. М. Оценка гормональных показателей фолликулярной жидкости в зависимости от применяемых протоколов стимуляции овуляции Profilaktik tibbiyot va salomlatlik – Профилактическая медицина и здоровье – Preventive Medicine and Health Issue – 5 № 1 387-392 (2026) / ISSN 2181-3663 (OAK Rayosatining 2025 yil 5 apreldagi 369-son qarori).

3. Мамадалиева, Д. М., Гафурова Ф.А. Ёрдамчи репродуктив технология дастурларида тухумдонларни стимуляция қилишнинг турли протоколларидан фойдаланган ҳолда беморларнинг гормонал профилини баҳолаш. Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси Т. 2, Выпуск 22, сс. 358–361(2026). https://doi.org/10.5281/zenodo.18643911 (14.00.00, № 370/6)

4. Мамадалиева, Д. М., Гафурова Ф. А. Оценка влияния агонистов и антагонистов ГнРГ на ключевые показатели стимуляции яичников: сравнительный анализ протоколов. Вестник фундаментальной и клинической медицины Т. 2, Выпуск 22, сс. 321–325(2026). https://doi.org/10.5281/zenodo.18643911 (14.00.00, № 370/6)

5. Mamadalieva D. M., Gafurova F.A. The Study of Clinical, Anamnestic, and Hormonal Parameters in Patients with Infertility Prior to Assisted Reproductive Technology (ART) Protocols American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(5): 1600-1602 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251505.64 (14.00.00, № 2)

6. Мамадалиева Д.М. Сравнительный анализ эффективности различных протоколов в зависимости от введения агонистов или антагонистов ГнРГ. Janubiy orolbo’yi tibbiyot jurnali. 2-tom, maxsus son, cc 619-624 (2026). ISSN: 3093-8740. (14.00.00. OAK Rayosatining 2025 yil 25 avgustdagi 374/6-son qarori). Volume 1, ISSUE-3. https://southaralseamedicaljournal.uz

7. Мамадалиева Д.М. Сравнительный анализ гормонального профиля фолликулярной жидкости у пациенток в различных протоколах стимуляции овуляции. Janubiy orolbo’yi tibbiyot jurnali. 2-tom, maxsus son, cc 625-630 (2026). ISSN: 3093-8740. (14.00.00. OAK Rayosatining 2025 yil 25 avgustdagi 374/6-son qarori). Volume 1, ISSUE-3. https://southaralseamedicaljournal.uz

8. Мамадалиева Д.М. Анализ показателей индуцированного цикла и эмбриологического этапа в протоколах ВРТ. Janubiy orolbo’yi tibbiyot jurnali. 2-tom, maxsus son, cc 600-605 (2026). ISSN: 3093-8740. (14.00.00. OAK

Rayosatining 2025 yil 25 avgustdagi 374/6-son qarori). Volume 1, ISSUE-3. https://southaralseamedicaljournal.uz

II Бўлим (II часть; II part)

9. Мамадалиева Д.М."Принципы дифференцированного выбора режимов индукции овуляции при ановуляторном бесплодии" // Методические рекомендации. – Ташкент, 2025. – 34 с.

10. Mamadalieva D.M «YRTda tuxumdonlarnining stimulyatsiya qilish protokolini tanlash algoritmi» - патент, 2025

11. Mamadalieva D.M., Gafurova F.A. Comparative study of clinical and laboratory parameters using various protocols of controlled ovulation stimulation British View Volume 10 Issue 1 2025 pp 18-24 ISSN 2041-3963 Volume 10 Issue 1 2025 Impact factor 8

12. Mamadalieva D. M. Analysis of hormonal changes during different ovarian stimulation protocols used in art programs Modern American Journal of Medical and Health Sciences ISSN (E): 3067-803X Volume 01, Issue 04, July, 2025 pp. 24-31Website: usajournals.org

13. Mamadalieva D. M. A comparative study of the effectiveness of different protocols and schemes for stimulating ovarian function using recombinant gonadotropins. Modern American Journal of Medical and Health Sciences ISSN (E): 3067-803X Volume 01, Issue 04, July, 2025 pp. 32-39 Website: usajournals.org

14. Мамадалиева Д.М., Гафурова Ф.А. Нарушение функции эндотелия сосудов у молодых женщин с преждевременной недостаточностью яичников. Халқаро илмий-амалий конференция «Превентив педиатрия» «Ёшлар Фан Инновация» ёш олимлар илмий ишлари тезислар тўплами 2024 йил 17-19 апрель, стр. 36-37.
https://doi.org/10.71337/inlibrary.uz.preventive-pediatrics.34662

15. Мамадалиева Д.М., Гафурова Ф.А. Нарушения антитромбогенной активности стенок сосудов при преждевременной недостаточности яичников и ее фармакологическая коррекция Халқаро илмий-амалий конференция «Превентив педиатрия» «Ёшлар. Фан. Инновация» ёш олимлар илмий ишлари тезислар тўплами 2024 йил 17-19 апрель, стр. 37-38. https://doi.org/10.71337/inlibrary.uz.preventive-pediatrics.34662

16. Mamadalieva D. M. Comparative effectiveness of GNRH agonist and antagonist protocols in controlled ovarian stimulation: clinical hormonal and embryological outcomes. SCIENTIA. ISSN (E): 979-8-89660-279-8 (series). May, 2026 pp. 218-219. https://doi.org/10.36074/scientia-01.05.2026

17. Mamadalieva D. M. Differntial hormonal microenvironment of follicular fluid under distinct ovarian stimulation protocols: implications for oocyte competence. SCIENTIA. ISSN (E): 979-8-89660-279-8 (series). May, 2026 pp. 220-221.
https://doi.org/10.36074/scientia-01.05.2026

Автореферат «Тошкент давлат тиббиёт университети ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715

Босишга рухсат этилди: 29.10.2026 йил
Бичими 60x84 $^{1}/_{16}$. «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,25 Адади 100. Буюртма № 507

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